



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 330 314**

51 Int. Cl.:
C07D 405/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02754627 .4**

96 Fecha de presentación : **05.06.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1397357**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.03.2004**

54 Título: **Formas polimórficas de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina.**

30 Prioridad: **19.06.2001 EP 01113647**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.12.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.12.2009

73 Titular/es: **Merck Patent GmbH
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es: **Bathe, Andreas;
Helfert, Bernd;
Neuenfeld, Steffen;
Kniel, Heike;
Bartels, Matthias;
Rudolph, Susanne y
Böttcher, Henning**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 330 314 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formas polimórficas de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos, a procesos para su preparación y a su uso en el tratamiento de trastornos médicos.

10 **Antecedentes de la invención**

A partir de las patentes US 5.532.241 y WO 00/72832 se conoce el compuesto 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina, las sales fisiológicamente aceptables del mismo (patente US 5.532.241, columna 7, líneas 30 a 58), un proceso (patente US 5.532.241, Ejemplo 4) por el cual puede/pueden prepararse y su uso en el tratamiento de determinados trastornos médicos.

En el Ejemplo 4 de la patente US 5.532.241 se describe la preparación de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina mediante la reacción de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carboxibenzofuran-5-il)piperazina en primer lugar con metanosulfonato de 2-cloro-1-metilpiridinio en N-metilpirrolidina y, posteriormente, con NH₃ seco. El desarrollo habitual proporciona la base libre de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carboxibenzofuran-5-il)-piperazina. Se disolvieron 700 mg de la base en 30 ml de 2-propanol con calentamiento y, posteriormente, se trató con una solución 0,1 N de HCl 2-propanólico (Merck, Art. N° 1.00326) hasta que se completó la precipitación del clorhidrato. El precipitado se recuperó por filtración, se lavó con dietiléter y se secó a temperatura ambiente para obtener clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina, que tiene un punto de fusión de 269°-272°C. En ninguna otra parte del documento hay indicaciones claras de cualquier ruta alternativa o modificación del proceso que pudiera generar nuevas modificaciones cristalinas del clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina o nuevos solvatos o hidratos de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina en diferentes modificaciones cristalinas.

El clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina anterior que tiene un punto de fusión de 269-272°C era una mezcla de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina amorfo, clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina cristalizado y la base libre 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina.

Determinadas formas cristalinas, es decir, formas morfológicas, de compuestos farmacéuticos pueden ser interesantes para los implicados en el desarrollo de formas de dosificación adecuadas, ya que si la forma morfológica no se mantiene constante durante los estudios clínicos y de estabilidad, la dosis exacta usada o medida puede no ser comparable de un lote al siguiente. Una vez que un compuesto farmacéutico se produce para su uso, es importante reconocer la forma morfológica suministrada en cada forma de dosificación para garantizar que el proceso de producción usa la misma forma y que se incluye la misma cantidad de fármaco en cada dosis. Por tanto, es imperativo garantizar que está presente una única forma morfológica o alguna combinación conocida de formas morfológicas. Además, determinadas formas morfológicas pueden mostrar mayor estabilidad termodinámica y pueden ser más adecuadas que otras formas morfológicas para su inclusión en formulaciones farmacéuticas.

45 **Resumen de la invención**

Ahora se han encontrado métodos para la preparación de cristales puros de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina. Además, sorprendentemente, se ha encontrado que existen procesos para la preparación de diclorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina, seis (cinco + diclorhidrato XIII) nuevas formas de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina, tres nuevas formas de hidrato de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina, seis nuevas formas de solvatos de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina y clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina amorfo puro. En lo sucesivo se hará referencia a estas formas como I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XIII, XIV, XV y XVI, respectivamente. A lo largo de la memoria descriptiva, el término "forma" se usa generalmente como sinónimo del término "modificación" o "modificación cristalina".

En consecuencia, la presente invención proporciona solvatos de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina en modificaciones cristalinas y su uso para el tratamiento y prevención de trastornos depresivos, trastornos de ansiedad, trastornos bipolares, manía, demencia, trastornos relacionados con el consumo de drogas, disfunciones sexuales, trastornos alimentarios, obesidad, fibromialgia, trastornos del sueño, trastornos psiquiátricos, infarto cerebral, tensión, para el tratamiento de los efectos secundarios del tratamiento de la hipertensión, trastornos cerebrales, dolor crónico, acromegalia, hipogonadismo, amenorrea secundaria, síndrome premenstrual y lactancia puerperal no deseada.

La presente invención proporciona además hidratos de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina en modificaciones cristalinas y su uso para el tratamiento y prevención de trastornos depresivos, trastornos de ansiedad, trastornos bipolares, manía, demencia, trastornos relacionados con el consumo

de drogas, disfunciones sexuales, trastornos alimentarios, obesidad, fibromialgia, trastornos del sueño, trastornos psiquiátricos, infarto cerebral, tensión, para el tratamiento de los efectos secundarios del tratamiento de la hipertensión, trastornos cerebrales, dolor crónico, acromegalia, hipogonadismo, amenorrea secundaria, síndrome premenstrual y lactancia puerperal no deseada.

5

La presente invención también proporciona anhídratos de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoylbenzofuran-5-il)-piperazina en modificaciones cristalinas y su uso para el tratamiento y prevención de trastornos depresivos, trastornos de ansiedad, trastornos bipolares, manía, demencia, trastornos relacionados con el consumo de drogas, disfunciones sexuales, trastornos alimentarios, obesidad, fibromialgia, trastornos del sueño, trastornos psiquiátricos, infarto cerebral, tensión, para el tratamiento de los efectos secundarios del tratamiento de la hipertensión, trastornos cerebrales, dolor crónico, acromegalia, hipogonadismo, amenorrea secundaria, síndrome premenstrual y lactancia puerperal no deseada.

10

La presente invención se refiere adicionalmente a diclorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoylbenzofuran-5-il)-piperazina en su modificación cristalina y su uso para el tratamiento y prevención de trastornos depresivos, trastornos de ansiedad, trastornos bipolares, manía, demencia, trastornos relacionados con el consumo de drogas, disfunciones sexuales, trastornos alimentarios, obesidad, fibromialgia, trastornos del sueño, trastornos psiquiátricos, infarto cerebral, tensión, para el tratamiento de los efectos secundarios del tratamiento de la hipertensión, trastornos cerebrales, dolor crónico, acromegalia, hipogonadismo, amenorrea secundaria, síndrome premenstrual y lactancia puerperal no deseada.

15

20

La presente invención se refiere adicionalmente a clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoylbenzofuran-5-il)-piperazina amorfo puro y su uso para el tratamiento y prevención de trastornos depresivos, trastornos de ansiedad, trastornos bipolares, manía, demencia, trastornos relacionados con el consumo de drogas, disfunciones sexuales, trastornos alimentarios, obesidad, fibromialgia, trastornos del sueño, trastornos psiquiátricos, infarto cerebral, tensión, para el tratamiento de los efectos secundarios del tratamiento de la hipertensión, trastornos cerebrales, dolor crónico, acromegalia, hipogonadismo, amenorrea secundaria, síndrome premenstrual y lactancia puerperal no deseada.

25

30 Breve descripción de las figuras

La figura 1 es un espectro de absorción IR de la forma I.

La figura 2 es un espectro de absorción IR de la forma II.

35

La figura 3 es un espectro de absorción IR de la forma XV.

La figura 4 es un espectro de absorción IR de la forma XI.

40

La figura 5 es un espectro de absorción IR de la forma XIV.

La figura 6 es un espectro de absorción IR de la forma V.

La figura 7 es un espectro de absorción IR de la forma VI.

45

La figura 8 es un espectro de absorción IR de la forma VIII.

La figura 9 es un espectro de absorción IR de la forma IV.

50

La figura 10 es un espectro de absorción IR de la forma III.

La figura 11 es un espectro de absorción IR de la forma VII.

La figura 12 es un difractograma de rayos X de la forma I.

55

La figura 13 es un difractograma de rayos X de la forma II.

La figura 14 es un difractograma de rayos X de la forma XV.

60

La figura 15 es un difractograma de rayos X de la forma X.

La figura 16 es un difractograma de rayos X de la forma XI.

La figura 17 es un difractograma de rayos X de la forma XIV.

65

La figura 18 es un difractograma de rayos X de la forma V.

La figura 19 es un difractograma de rayos X de la forma VI.

ES 2 330 314 T3

La figura 20 es un difractograma de rayos X de la forma VIII.

La figura 21 es un difractograma de rayos X de la forma IV.

5 La figura 22 es un difractograma de rayos X de la forma III.

La figura 23 es un difractograma de rayos X de la forma VII.

La figura 24 es un difractograma de rayos X de la forma IX.

10 La figura 25 es un difractograma de rayos X de la forma XIII.

La figura 26 es un difractograma de rayos X de la forma XVI.

15 La figura 27 es un diagrama de energía/temperatura de las formas III, IV y VII.

La figura 28 es un diagrama de análisis térmico de la forma I.

La figura 29 es un diagrama de análisis térmico de la forma II.

20 La figura 30 es un diagrama de análisis térmico de la forma III.

La figura 31 es un diagrama de análisis térmico de la forma IV.

25 La figura 32 es un diagrama de análisis térmico de la forma V.

La figura 33 es un diagrama de análisis térmico de la forma VI.

La figura 34 es un diagrama de análisis térmico de la forma VII.

30 La figura 35 es un diagrama de análisis térmico de la forma VIII.

La figura 36 es un diagrama de análisis térmico de la forma IX.

35 La figura 37 es un diagrama de análisis térmico de la forma XI.

La figura 38 es un diagrama de análisis térmico de la forma XIV.

La figura 39 es un diagrama de análisis térmico de la forma XV.

40 La figura 40 es un espectro Raman de la forma XIV.

La figura 41 es un espectro Raman de la forma XI.

45 La figura 42 es un espectro Raman de la forma V.

La figura 43 es un espectro Raman de la forma IV.

La figura 44 es un espectro Raman de la forma III.

50 La figura 45 es un espectro Raman de la forma II.

La figura 46 es un espectro Raman de la forma I.

55 Descripción detallada de la invención

Se ha encontrado que el clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina es capaz de formar solvatos en modificaciones cristalinas. Ejemplos de estos solvatos son solvatos a partir de agua, solvatos a partir de alcoholes como metanol, etanol, propan-1-ol o propan-2-ol; solvatos a partir de ésteres orgánicos como acetato de etilo; solvatos a partir de nitrilos como acetonitrilo; solvatos a partir de cetonas como acetona y butanona; solvatos a partir de éteres como tetrahidrofurano y solvatos a partir de hidrocarburos clorados como cloroformo y solvatos de hidrocarburos como n-heptano o tolueno. Los solvatos preferidos son los formados con disolventes polares, preferiblemente agua, alcoholes, ésteres orgánicos, nitrilos, cetonas y éteres.

65 Preferiblemente, el clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina forma solvatos con acetona, tetrahidrofurano, metanol, acetato de etilo o n-heptano en modificaciones cristalinas, lo que significa que la unión del disolvente con el clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina constituye la estructura cristalina. La relación molar del disolvente respecto al clorhidrato de 1-[4-(5-

cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina podría variar, como saben los expertos en la materia. Preferiblemente, la relación molar está entre 0,25:1 y 2,5:1, más preferiblemente entre 0,5:1 y 1:1, lo más preferible 1:1 (solvato de n-heptano 1/15:1).

5 Debe entenderse que los solvatos de la presente invención pueden contener agua no unida, es decir, agua distinta al agua de cristalización.

Las formas preferidas de solvatos de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina son:

10

a) solvato de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina con acetona en la forma I (como se define en lo sucesivo);

15

b) solvato de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina con tetrahydrofurano en la forma II (como se define en lo sucesivo);

20

c) solvato de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina con tetrahydrofurano en la forma XV (como se define en lo sucesivo);

25

d) solvato de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina con tetrahydrofurano en la forma X (como se define en lo sucesivo);

30

e) solvato de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina con metanol en la forma XI (como se define en lo sucesivo);

f) solvato de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina con n-heptano en la forma XIV (como se define en lo sucesivo).

Generalmente, las formas cristalinas específicas de la presente invención tienen determinadas ventajas sobre los productos obtenidos según la patente US 5.532.241.

Entre otras, las ventajas más importantes son:

35

higroscopicidad reducida,

mejor compresibilidad durante el proceso de fabricación de comprimidos,

periodo de validez prolongado,

40

mejor estabilidad termodinámica, es decir, estabilidad frente al calor y a la humedad,

mejor resistencia a la luz solar, es decir, a la luz UV,

45

aumento de la densidad aparente,

mejora de la solubilidad,

características de biodisponibilidad constantes entre diferentes lotes,

50

mejores propiedades de flujo y manipulación en el proceso de fabricación de comprimidos,

mejora de la estabilidad del color,

55

mejores propiedades de filtración en el proceso de producción.

Por consiguiente, mediante el uso de las formas cristalinas de la presente invención, es posible obtener formulaciones galénicas con mejor homogeneidad, estabilidad, pureza y uniformidad entre diferentes lotes.

60

La forma I según la invención tiene el espectro de absorción IR característico que se muestra en la figura 1 y el patrón de difracción de rayos X (DRX) característico que se muestra en la figura 12. El patrón de DRX se registró usando un difractómetro de rayos X de polvo (Bruker AXS D5000) en modo transmisión (Cu K alfa 1, PSD).

65

El espectro de absorción IR se midió en el intervalo del espectro 4.000-400 cm^{-1} en un espectrofotómetro Bruker IFS48. La resolución espectral era de 2 cm^{-1} . La preparación de las muestras se realizó generalmente como disco de KBr. El espectro contiene adicionalmente una banda de absorción específica de acetona a 1.709 cm^{-1} .

La forma I puede caracterizarse más en profundidad con la ayuda de un análisis térmico medido en el intervalo de 30° a 350°C. En la figura 28 se muestran las mediciones CDB (calorimetría diferencial de barrido) (TA Instruments

ES 2 330 314 T3

DSC 2920) y ATG (análisis termogravimétrico) (TA Instruments TGA 2950). La forma I muestra un proceso de desolvatación entre 50° y 180°C. El análisis por termogravimetría mostró la presencia del 10 al 11% en peso de acetona (relación teórica de 1:1 solvato, 10,82% en peso). La medición CDB indica una fase de transición a la forma VII entre 200° y 260°C. La forma VII termoanalíticamente resultante tiene un punto de fusión entre 280° y 290°C.

La relación molar de la acetona respecto al clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina en dichas modificaciones cristalinas es de 1:1, lo que significa que el compuesto de la invención en la modificación cristalina de la forma I es un monoacetato de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina.

La invención también proporciona un proceso para la preparación de la forma I anterior según la invención, lo que comprende:

- (1) dispersar 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina en acetona,
- (2) convertir la base 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina, mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N en la sal clorhidrato a temperaturas entre 30°C y el punto de ebullición de la acetona, preferiblemente entre 40° y 50°C,
- (3) precipitación de la forma I a temperatura ambiente,
- (4) recuperar el acetato de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina precipitado mediante filtración y secarlo al vacío a temperatura ambiente.

Alternativamente, la forma I puede prepararse según un proceso que comprende:

- (1) resuspender la forma III del clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina, que se describirá posteriormente en detalle, en acetona,
- (2) agitar a temperatura ambiente de unas horas a días, preferiblemente de 10 a 20 días,
- (3) recuperar el solvato de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina precipitado con tetrahidrofurano mediante filtración y secarlo al vacío a temperatura ambiente.

La forma II según la invención tiene el espectro de absorción IR característico que se muestra en la figura 2 y el patrón de difracción de rayos X característico que se muestra en la figura 13. El patrón de DRX se registró usando un difractómetro de rayos X de polvo (Bruker AXS D5000) en modo transmisión (Cu K alfa 1, PSD).

El espectro de absorción IR se midió en el intervalo del espectro 4.000-400 cm⁻¹ en un espectrofotómetro Bruker IFS48. La resolución espectral fue de 2 cm⁻¹. Como se muestra en las figuras, los espectros se convirtieron a transmisión.

La forma II puede caracterizarse más en profundidad con la ayuda de un análisis térmico medido en el intervalo de 30° a 350°C. En la figura 29 se muestran las mediciones CDB (TA Instruments DSC 2920) y ATG (TA Instruments TGA 2950). La forma II muestra un proceso de desolvatación entre 120° y 180°C. El análisis por termogravimetría mostró la presencia del 13 al 14% en peso de THF (relación teórica de 1:1 solvato, 13,11% en peso). La medición CDB indica una fase de transición a la forma VII entre 200° y 260°C. La forma VII termoanalíticamente resultante tiene un punto de fusión entre 280° y 290°C.

La relación molar del tetrahidrofurano respecto al clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina en dichas modificaciones cristalinas es de 1:1, lo que significa que el compuesto de la invención en la modificación cristalina de la forma II es un monosolvato de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina con tetrahidrofurano.

La invención también proporciona un proceso para la preparación de la forma II anterior según la invención, lo que comprende:

- (1) dispersar 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina en tetrahidrofurano,
- (2) convertir la base 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina, mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N en la sal clorhidrato a temperaturas entre 10° y 60°C, preferiblemente entre 20° y 30°C,
- (3) precipitación de la forma II entre -10° y 10°C,
- (4) recuperar el solvato de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina precipitado con tetrahidrofurano mediante filtración y secarlo al vacío a temperatura ambiente.

ES 2 330 314 T3

Alternativamente, la forma II puede prepararse según un proceso que comprende:

- (1) resuspender la forma III del clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina, que se describirá posteriormente en detalle, en tetrahydrofurano,
- (2) agitar a temperatura ambiente de unas horas a días, preferiblemente de 15 a 30 días,
- (3) recuperar el acetato de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina precipitado mediante filtración y secarlo al vacío a temperatura ambiente.

La forma XV según la invención tiene el espectro de absorción IR característico que se muestra en la figura 3 y el patrón de difracción de rayos X característico que se muestra en la figura 14. El patrón de DRX se registró usando un difractómetro de rayos X de polvo (Bruker AXS D5000) en modo transmisión (Cu K alfa 1, PSD).

El espectro de absorción IR se midió en el intervalo del espectro 4.000-400 cm^{-1} en un espectrofotómetro Bruker IFS48. La resolución espectral fue de 2 cm^{-1} . Como se muestra en las figuras, los espectros se convirtieron a transmisión.

La forma XV puede caracterizarse más en profundidad con la ayuda de un análisis térmico medido en el intervalo de 30° a 350°C. En la figura 39 se muestran las mediciones CDB (TA Instruments DSC 2920) y ATG (TA Instruments TGA 2950). La forma XV muestra un proceso de desolvatación entre 75° y 180°C. El análisis por termogravimetría mostró la presencia del 13 al 14% en peso de THF (relación teórica de 1:1 solvato, 13,11% en peso). La medición CDB indica una fase de transición a la forma VII entre 200° y 260°C. La forma VII termoanalíticamente resultante tiene el punto de fusión entre 280° y 290°C. La relación molar del tetrahydrofurano respecto al clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina en dichas modificaciones cristalinas es de 1:1, lo que significa que el compuesto de la invención en la modificación cristalina de la forma XV es un monosolvato de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina con tetrahydrofurano.

La invención también proporciona un proceso para la preparación de la forma XV anterior según la invención, lo que comprende:

- (1) dispersar 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina en tetrahydrofurano,
- (2) convertir la base 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina, mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N en la sal clorhidrato a temperaturas entre -10° y 10°C, preferiblemente entre -5° y +5°C,
- (3) precipitación de la forma XV a temperatura ambiente,
- (4) recuperar el solvato de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina precipitado con tetrahydrofurano mediante filtración y secarlo al vacío a temperatura ambiente.

La forma X según la invención tiene el patrón de difracción de rayos X característico que se muestra en la figura 15. El patrón de DRX se registró usando un difractómetro de rayos X de polvo (Bruker AXS D5000) en modo transmisión (Cu K alfa 1, PSD).

La relación molar del tetrahydrofurano respecto al clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina en dicha modificación cristalina es de 0,5:1, lo que significa que el compuesto de la invención en la modificación cristalina de la forma X es un hemisolvato de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina con tetrahydrofurano.

La invención también proporciona un proceso para la preparación de la forma X anterior según la invención, lo que comprende:

- (1) dispersar 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina en tetrahydrofurano,
- (2) convertir la base 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina, mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N en la sal clorhidrato a temperaturas entre 10° y 40°C, preferiblemente entre 20° y 30°C,
- (3) precipitación de la forma X a temperatura ambiente,
- (4) recuperar el solvato de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina precipitado con tetrahydrofurano mediante filtración y secarlo a temperaturas de hasta 80°C como máximo.

ES 2 330 314 T3

La forma XI según la invención tiene el espectro de absorción IR característico que se muestra en la figura 4 y el patrón de difracción de rayos X característico que se muestra en la figura 16. El patrón de DRX se registró usando un difractómetro de rayos X de polvo (Bruker AXS D5000) en modo transmisión (Cu K alfa 1, PSD).

5 El espectro de absorción IR se midió en el intervalo del espectro 4.000-400 cm^{-1} en un espectrofotómetro Bruker IFS48. La resolución espectral fue de 2 cm^{-1} . Como se muestra en las figuras, los espectros se convirtieron a transmisión.

10 La forma XI puede caracterizarse más en profundidad con la ayuda de un análisis térmico medido en el intervalo de 30° a 350°C. En la figura 37 se muestran las mediciones de CDB (TA Instruments DSC 2920) y ATG (TA Instruments TGA 2950). La forma XI muestra un proceso de desolvatación entre 75° y 150°C. El análisis por termogravimetría mostró la presencia del 6 al 7% en peso de metanol (relación teórica de 1:1 solvato, 6,28% en peso). La medición CDB indica una fase de transición a la forma VII entre 200° y 260°C. La forma VII termoanalíticamente resultante tiene un punto de fusión entre 280° y 290°C.

15 La relación molar del metanol con el clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina en dicha modificación cristalina es de 1:1, lo que significa que el compuesto de la invención en la modificación cristalina de la forma XI es un monosolvato de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina con metanol.

20 La invención también proporciona un proceso para la preparación de la forma XI anterior según la invención, lo que comprende:

- 25 (1) resuspender la forma VI del clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina, que se describirá posteriormente en detalle, en metanol a temperaturas de entre 55°C y el punto de ebullición del metanol,
- (2) enfriar la mezcla de reacción a temperaturas entre -40° y -10°C, preferiblemente a -30°C,
- 30 (3) recuperar el metanolato de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina precipitado mediante filtración a temperatura ambiente y secarlo al vacío a temperatura ambiente.

35 La forma XIV según la invención tiene el espectro de absorción IR característico que se muestra en la figura 5 y el patrón de difracción de rayos X característico que se muestra en la figura 17. El patrón de DRX se registró usando un difractómetro de rayos X de polvo (Bruker AXS D5000) en modo transmisión (Cu K alfa 1, PSD).

40 El espectro de absorción IR se midió en el intervalo del espectro 4.000-400 cm^{-1} en un espectrofotómetro Bruker IFS48. La resolución espectral fue de 2 cm^{-1} . Como se muestra en las figuras, los espectros se convirtieron a transmisión.

45 La forma XIV puede caracterizarse más en profundidad con la ayuda de un análisis térmico medido en el intervalo de 30° a 350°C. En la figura 38 se muestran las mediciones de CDB (TA Instruments DSC 2920) y ATG (TA Instruments TGA 2950). El análisis por termogravimetría mostró la presencia del 1 al 3% en peso de n-heptano (relación teórica de 15:1 solvato, 1,37% en peso, relación teórica de 10:1 solvato, 2,05% en peso).

50 La relación molar de n-heptano respecto al clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina en dicha modificación cristalina está entre 1:10 y 1:15, lo que significa que el compuesto de la invención en la modificación cristalina de la forma XIV es un solvato de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina con n-heptano. La medición CDB proporciona una fase de transición entre 80° y 120°C y entre 200° y 260°C. La forma VII termoanalíticamente resultante tiene un punto de fusión entre 280° y 290°C.

55 La invención también proporciona un proceso para la preparación de la forma XIV anterior según la invención, lo que comprende:

- 55 (1) resuspender la forma III del clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina, que se describirá posteriormente en detalle, en n-heptano,
- (2) agitar a temperatura ambiente de unas horas a días, preferiblemente de 15 a 30 días,
- 60 (3) recuperar el solvato de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina precipitado con n-heptano mediante filtración y secarlo al vacío a temperatura ambiente.

65 Adicionalmente, se ha encontrado que el clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina es capaz de formar hidratos en modificaciones cristalinas. Preferiblemente, la relación molar del agua respecto al clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina está entre 0,25:1 y 2,5:1, más preferiblemente entre 0,5:1 y 1:1, lo más preferible 1:1.

ES 2 330 314 T3

Debe entenderse que los presentes hidratos de la invención pueden contener agua no unida, es decir, agua distinta al agua de cristalización.

Las formas preferidas de hidratos de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina son:

- a) monohidrato de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina en la forma V (como se define en lo sucesivo);
- b) clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina en la forma VI (como se define en lo sucesivo);
- c) hemihidrato de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina en la forma VIII (como se define en lo sucesivo).

La forma V según la invención tiene el espectro de absorción IR característico que se muestra en la figura 6 y el patrón de difracción de rayos X característico que se muestra en la figura 18. El patrón de DRX se registró usando un difractómetro de rayos X de polvo (Bruker AXS D5000) en modo transmisión (Cu K alfa 1, PSD).

El espectro de absorción IR se midió en el intervalo del espectro $4.000-400\text{ cm}^{-1}$ en un espectrofotómetro Bruker IFS48. La resolución espectral fue de 2 cm^{-1} . La preparación de las muestras se realizó generalmente como disco de KBr.

La forma V puede caracterizarse más en profundidad con la ayuda de un análisis térmico medido en el intervalo de 30° a 350°C . En la figura 32 se muestran las mediciones de CDB (TA Instruments DSC 2920) y ATG (TA Instruments TGA 2950). La forma V muestra un proceso de deshidratación entre 25° y 100°C . El análisis por termogravimetría mostró la presencia del 3 al 14% en peso de agua (relación teórica de 1:1 solvato, 3,63% en peso). La medición CDB indica una fase de transición a la forma VII entre 200° y 260°C . La forma VII termoanalíticamente resultante tiene un punto de fusión entre 280° y 290°C .

La forma V del monohidrato de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina según la invención tiene sorprendentes ventajas con respecto a su estabilidad en condiciones de humedad alta. La forma V según la invención se obtiene como una sustancia sólida incolora en forma de cristales bien definidos.

La invención también proporciona un proceso para la preparación de la forma V anterior según la invención, lo que comprende:

- (1) dispersar 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina en tetrahidrofurano,
- (2) convertir la base 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina, mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso en la sal clorhidrato,
- (3) precipitación de la forma V a temperatura ambiente,
- (4) recuperar el monohidrato de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina precipitado mediante filtración y secarlo al vacío a temperatura ambiente.

Alternativamente, la forma V puede prepararse según un proceso que comprende:

- (1) agitar la forma IV del clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina, que se describirá posteriormente en detalle, en agua con una cantidad 5 a 10 veces superior con respecto a la forma IV,
- (3) recuperar el monohidrato de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina precipitado mediante filtración y secarlo al vacío a temperatura ambiente hasta la formación del monohidrato de la forma V sin exceso de agua.

Alternativamente, la forma V puede prepararse según un proceso que comprende:

- (1) agitar la forma XIII de diclorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina, que se describirá posteriormente en detalle, en agua,
- (3) recuperar el monohidrato de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina precipitado mediante filtración y secarlo al vacío a temperatura ambiente.

ES 2 330 314 T3

La forma VI según la invención tiene el espectro de absorción IR característico que se muestra en la figura 7 y el patrón de difracción de rayos X característico que se muestra en la figura 19. El patrón de DRX se registró usando un difractómetro de rayos X de polvo (Bruker AXS D5000) en modo transmisión (Cu K alfa 1, PSD).

5 El espectro de absorción IR se midió en el intervalo del espectro 4.000-400 cm^{-1} en un espectrofotómetro Bruker IFS48. La resolución espectral fue de 2 cm^{-1} . La preparación de las muestras se realizó generalmente como disco de KBr.

10 La forma VI puede caracterizarse más en profundidad con la ayuda de un análisis térmico medido en el intervalo de 30° a 350°C. En la figura 33 se muestran las mediciones CDB (TA Instruments DSC 2920) y ATG (TA Instruments TGA 2950). La forma VI muestra un proceso de deshidratación entre 25° y 100°C. El análisis por termogravimetría mostró la presencia del 6 al 7% en peso de agua (relación teórica de 1:1,75 solvato, 6,19% en peso). La medición CDB indica una fase de transición a la forma VII entre 200° y 260°C. La forma VII termoanalíticamente resultante tiene un punto de fusión entre 280° y 290°C.

15 La invención también proporciona un proceso para la preparación de la forma VI anterior según la invención, lo que comprende:

- 20 (1) agitar la forma IV del clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina, que se describirá posteriormente en detalle, en agua en la que las proporciones relativas de sal y agua están entre 1:5 y 1:10,
- (3) recuperar el sesquihidrato de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina precipitado mediante filtración y secarlo al vacío a temperatura ambiente.

25

Alternativamente, la forma VI puede prepararse según un proceso que comprende:

- 30 (1) agitar la forma II de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina, como se describe anteriormente, en agua durante una hora,
- (3) recuperar el sesquihidrato de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina precipitado mediante filtración y secarlo al vacío a temperatura ambiente.

35

La forma VIII según la invención tiene el espectro de absorción IR característico que se muestra en la figura 8 y el patrón de difracción de rayos X característico que se muestra en la figura 20. El patrón de DRX se registró usando un difractómetro de rayos X de polvo (Bruker AXS D5000) en modo transmisión (Cu K alfa 1, PSD).

40 El espectro de absorción IR se midió en el intervalo del espectro 4.000-400 cm^{-1} en un espectrofotómetro Bruker IFS48. La resolución espectral fue de 2 cm^{-1} . La preparación de las muestras se realizó generalmente como disco de KBr.

45 La forma VIII puede caracterizarse más en profundidad con la ayuda de un análisis térmico medido en el intervalo de 30° a 350°C. En la figura 35 se muestran las mediciones de CDB (TA Instruments DSC 2920) y ATG (TA Instruments TGA 2950). La forma VIII muestra un proceso de deshidratación entre 25° y 125°C. El análisis por termogravimetría mostró la presencia del 1 al 2% en peso de agua (relación teórica de 1:0,5 solvato, 1,85% en peso). La medición CDB indica un punto de fusión de la forma IX resultante de aproximadamente 268°C. La forma VII termoanalíticamente resultante tiene un punto de fusión entre 280° y 290°C.

50

La invención también proporciona un proceso para la preparación de la forma VIII anterior según la invención, lo que comprende:

- 55 (1) agitar la forma VI de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina, como se describe anteriormente, en agua durante más de 12 horas,
- (2) recuperar el hemihidrato de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina precipitado mediante filtración y secarlo al vacío a temperatura ambiente.

60

Alternativamente, la forma VIII puede prepararse según un proceso que comprende:

- (1) agitar la forma II de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina, como se describe anteriormente, en agua durante 12 horas,
- 65 (2) recuperar el hemihidrato de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina precipitado mediante filtración y secarlo al vacío a temperatura ambiente.

ES 2 330 314 T3

Adicionalmente, se ha encontrado que el clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina forma modificaciones cristalinas como anhidratos.

Debe entenderse que los presentes anhidratos de la invención pueden contener agua no unida, es decir, agua distinta al agua de cristalización.

Las formas preferidas de anhidratos de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina son:

- a) clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina en la forma IV (como se define en lo sucesivo);
- b) clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina en la forma III (como se define en lo sucesivo);
- c) clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina en la forma VII (como se define en lo sucesivo);
- d) clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina en la forma IX (como se define en lo sucesivo).

La forma IV según la invención tiene el espectro de absorción IR característico que se muestra en la figura 9 y el patrón de difracción de rayos X característico que se muestra en la figura 21. El patrón de DRX se registró usando un difractómetro de rayos X de polvo (Bruker AXS D5000) en modo transmisión (Cu K alfa 1, PSD).

El espectro de absorción IR se midió en el intervalo del espectro $4.000-400\text{ cm}^{-1}$ en un espectrofotómetro Bruker IFS48. La resolución espectral fue de 2 cm^{-1} . La preparación de las muestras se realizó generalmente como disco de KBr.

La forma IV puede caracterizarse más en profundidad con la ayuda de un análisis térmico medido en el intervalo de 30° a 350°C . En la figura 31 se muestran las mediciones de CDB (TA Instruments DSC 2920) y ATG (TA Instruments TGA 2950). La medición CDB indica una fase de transición a la forma VII entre 200° y 260°C . La forma VII termoanalíticamente resultante tiene un punto de fusión entre 280° y 290°C .

Debido a sus propiedades cristalinas, la forma IV del clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina según la invención tiene sorprendentes ventajas con respecto a su solubilidad y para su procesamiento farmacéutico en formas de dosificación sólidas. La solubilidad de la forma IV en agua es de $0,328\text{ }\mu\text{g/ml}$. La forma IV según la invención se obtiene como una sustancia sólida incolora en forma de cristales bien definidos.

Como se muestra en la figura 27, la forma IV es la más estable a temperaturas más altas, por ejemplo, $>100^\circ\text{C}$.

La invención también proporciona un proceso para la preparación de la forma IV anterior según la invención, lo que comprende:

- (1) dispersar 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina en tetrahidrofurano,
- (2) convertir la base 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina, mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso, en la sal clorhidrato a temperaturas entre 20° y 30°C ,
- (3) precipitación de la forma V a temperatura ambiente,
- (4) recuperar la forma V monohidrato de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina precipitado mediante filtración,
- (5) secar la forma V al vacío a temperaturas de 85° a 90°C para obtener la forma IV.

Alternativamente, la forma IV puede prepararse según un proceso que comprende:

- (1) secar la forma XI de monometanolato de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina, como se describe anteriormente, a temperaturas entre 55° y 65°C para obtener la forma IV.

Esta forma polimórfica en particular (en lo sucesivo designada como “forma IV”) tiene propiedades superiores sobre las demás formas cristalinas y es más adecuada para su inclusión en formulaciones farmacéuticas.

ES 2 330 314 T3

La forma III según la invención tiene el espectro de absorción IR característico que se muestra en la figura 10 y el patrón de difracción de rayos X característico que se muestra en la figura 22. El patrón de DRX se registró usando un difractómetro de rayos X de polvo (Bruker AXS D5000) en modo transmisión (Cu K alfa 1, PSD).

5 El espectro de absorción IR se midió en el intervalo del espectro 4.000-400 cm^{-1} en un espectrofotómetro Bruker IFS48. La resolución espectral fue de 2 cm^{-1} . La preparación de las muestras se realizó generalmente como disco de KBr.

10 La forma III puede caracterizarse más en profundidad con la ayuda de un análisis térmico medido en el intervalo de 30° a 350°C. En la figura 30 se muestran las mediciones CDB (TA Instruments DSC 2920) y ATG (TA Instruments TGA 2950). La medición CDB indica una fase de transición a la forma VII entre 200° y 260°C. La forma VII termoanalíticamente resultante tiene un punto de fusión entre 280° y 290°C.

15 Debido a sus propiedades cristalinas, la forma III del clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina según la invención es la forma más estable a temperatura ambiente, esto es, la forma termodinámicamente estable a temperatura ambiente (figura 27). La forma III según la invención se obtiene como una sustancia sólida incolora en forma de cristales bien definidos.

20 La invención también proporciona un proceso para la preparación de la forma III anterior según la invención, lo que comprende:

- (1) dispersar 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina en tetrahydrofurano,
- 25 (2) convertir la base 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina, mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N en la sal clorhidrato a temperaturas entre 10° y 40°C, preferiblemente entre 20° y 30°C,
- (3) precipitación de la forma II a temperatura ambiente,
- 30 (4) recuperar el solvato de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina precipitado con tetrahydrofurano mediante filtración,
- (5) secar la forma II al vacío a temperaturas de al menos 100°C para obtener la forma III.

35 La forma VII según la invención tiene el espectro de absorción IR característico que se muestra en la figura 11 y el patrón de difracción de rayos X característico que se muestra en la figura 23. El patrón de DRX se registró usando un difractómetro de rayos X de polvo (Bruker AXS D5000) en modo transmisión (Cu K alfa 1, PSD).

40 El espectro de absorción IR se midió en el intervalo del espectro 4.000-400 cm^{-1} en un espectrofotómetro Bruker IFS48. La resolución espectral fue de 2 cm^{-1} . La preparación de las muestras se realizó generalmente como disco de KBr.

45 La forma VII puede caracterizarse más en profundidad con la ayuda de un análisis térmico medido en el intervalo de 30° a 350°C. En la figura 34 se muestran las mediciones CDB (TA Instruments DSC 2920) y ATG (TA Instruments TGA 2950). La medición CDB indica el punto de fusión de la forma VII pura a 288°C.

50 La forma VII es la forma a alta temperatura del clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina según la invención. La forma VII según la invención se obtiene como una sustancia sólida incolora en forma de cristales bien definidos.

La invención también proporciona un proceso para la preparación de la forma VII anterior según la invención, lo que comprende:

- 55 (1) atemperar la forma IV de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina, como se describe anteriormente, a temperaturas de al menos 200°C, preferiblemente a 250°C, durante 30 minutos.

60 La forma IX según la invención tiene el patrón de difracción de rayos X característico que se muestra en la figura 24. El patrón de DRX se registró usando un difractómetro de rayos X de polvo (Bruker AXS D5000) en modo transmisión (Cu K alfa 1, PSD).

65 La forma IX puede caracterizarse más en profundidad con la ayuda de un análisis térmico medido en el intervalo de 30° a 350°C. En la figura 36 se muestran las mediciones CDB (TA Instruments DSC 2920) y ATG (TA Instruments TGA 2950). La medición CDB proporciona la fusión de la forma IX a 267°C, seguido por la recristalización a la forma VII. La forma VII termoanalíticamente resultante tiene el punto de fusión entre 280° y 290°C.

ES 2 330 314 T3

La forma IX según la invención se obtiene como una sustancia sólida incolora en forma de cristales bien definidos.

La invención también proporciona un proceso para la preparación de la forma IX anterior según la invención, lo que comprende:

- (1) secar la forma VIII de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina, como se describe anteriormente, a temperaturas de entre 90° y 110°C para obtener la forma IX.

Adicionalmente, se ha encontrado que el diclorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina forma modificaciones cristalinas.

Debe entenderse que los presentes diclorhidratos de la invención pueden contener agua no unida, es decir, agua distinta al agua de cristalización.

Una forma preferida de diclorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina es el diclorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina en la forma XIII (como se define en lo sucesivo).

La forma XIII (diclorhidrato) según la invención tiene el patrón de difracción de rayos X característico que se muestra en la figura 25. El patrón de DRX se registró usando un difractómetro de rayos X de polvo (Bruker AXS D5000) en modo transmisión (Cu K alfa 1, PSD).

La forma XIII según la invención se obtiene como una sustancia sólida incolora en forma de cristales bien definidos.

La invención también proporciona un proceso para la preparación de la forma XIII anterior según la invención, lo que comprende:

- (1) dispersar 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina en un disolvente orgánico elegido entre el grupo compuesto por tetrahidrofurano, etanol, isopropanol o mezclas de los mismos con agua,
- (2) convertir la base 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina, mediante la adición de ácido clorhídrico 2 N o concentrado en la sal clorhidrato a temperaturas entre 20° y 30°C,
- (3) precipitación de la forma XIII a temperatura ambiente,
- (4) recuperar la forma XIII, diclorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina precipitado mediante filtración,
- (5) secar la forma XIII al vacío a temperatura ambiente.

Preferiblemente, los solvatos de la presente invención están en una forma que tiene una estructura cristalina densa, lo que permite que los principios activos sin procesar sean fácilmente formulados en la forma de dosificación final.

Adicionalmente, se ha encontrado la forma XVI del clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina.

La forma XVI según la invención tiene el patrón de difracción de rayos X característico que se muestra en la figura 26. El patrón de DRX se registró usando un difractómetro de rayos X de polvo (Bruker AXS D5000) en modo transmisión (Cu K alfa 1, PSD).

La invención también proporciona un proceso para la preparación de la forma XVI anterior según la invención, lo que comprende:

- (1) disolver el clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina en acetonitrilo y agua a una relación molar 1:1,
- (2) liofilizarlo o secarlo por atomización durante toda la noche para obtener la forma XVI del clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina.

De forma similar, el proceso de liofilización se puede realizar en otras mezclas de disolventes orgánicos miscibles en agua (tetrahidrofurano, alcoholes, N-metilpirrolidona) con agua.

Adicionalmente, se ha encontrado una forma amorfa pura del clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina.

ES 2 330 314 T3

Se ha encontrado que debido a las propiedades de solubilidad y biodisponibilidad, las formas II y VIII son útiles como componentes de formulaciones de liberación prolongada. La forma II es especialmente útil como componente de formulaciones de liberación prolongada.

Estas formas del clorhidrato o diclorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina, denominadas formas I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XIII, XIV, XV y XVI, respectivamente, y todas las que en lo sucesivo se denominan “productos de la invención”, pueden usarse para tratar y prevenir los trastornos:

trastornos depresivos, como los subtipos trastorno depresivo mayor y trastorno distímico, depresión adolescente, trastornos de ansiedad, como los subtipos de trastornos de ansiedad elegidos entre los subtipos de trastorno de pánico con y/o sin agorafobia, agorafobia, trastornos del espectro obsesivo-compulsivo, fobia social, fobia específica como neofobia, trastorno por estrés postraumático, indicación de estrés agudo o trastorno de ansiedad generalizado, trastornos bipolares, manía, demencia, como enfermedad de Alzheimer y multiinfarto, trastornos relacionados con el consumo de drogas, disfunciones sexuales como eyaculación precoz, trastornos alimentarios como anorexia nerviosa y bulimia nerviosa y/u obesidad, fibromialgia, dolor crónico, trastornos del sueño como disomnias y narcolepsia, trastornos psiquiátricos como psicosis, esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, infarto cerebral como ictus e isquemia cerebral, trastornos del SNC como tensión.

También son útiles para el tratamiento de los efectos secundarios del tratamiento de la hipertensión (p. ej., con α -metildopa) y para la profilaxis y tratamiento de trastornos cerebrales, en endocrinología y ginecología, por ejemplo, para el tratamiento de la acromegalia, hipogonadismo, amenorrea secundaria, síndrome postmenstrual o lactancia puerperal no deseada.

Estos trastornos se denominan en este documento “los trastornos”.

La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas o medicamentos que contienen un producto de la invención. La composición farmacéutica puede contener adicionalmente una o varias sustancias y/o vehículos auxiliares convencionales.

De este modo, los productos de la invención pueden formularse en las formas convencionales de administración, como formas orales y parenterales de administración. Los comprimidos o las cápsulas son las formulaciones preferidas. Pueden producirse mediante procesos de mezcla convencionales y con el uso de sustancias y vehículos auxiliares convencionales, así como aglutinantes, desintegrantes, aromatizantes y similares. La dosis corresponde a la mencionada en la patente US 5.532.241.

Adicionalmente, la invención se refiere al uso de una composición farmacéutica que contiene al menos uno de los productos de la invención para el tratamiento de los trastornos.

Se prefieren las siguientes composiciones:

Una composición que contiene la forma IV y la forma V.

Una composición que contiene la forma IV y la forma V en una relación molar de aproximadamente 100 a 1 hasta 10 a 1.

Una preparación farmacéutica que contiene un principio activo que consiste esencialmente en una mezcla de la forma IV y la forma V.

Una preparación farmacéutica que contiene un principio activo que consiste esencialmente en una mezcla de la forma IV y la forma V en una relación molar de aproximadamente 100 a 1 hasta 10 a 1.

También se prefiere una formulación de liberación prolongada que contiene la forma I y/o la forma III y/o la forma VIII.

Además, la presente invención se refiere al uso de productos de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y prevención de los trastornos, como trastornos depresivos, depresión adolescente, trastornos de ansiedad, trastornos bipolares, manía, demencia, trastornos relacionados con el consumo de drogas, disfunciones sexuales, trastornos alimentarios, obesidad, fibromialgia, dolor crónico, trastornos del sueño, trastornos psiquiátricos, infarto cerebral, tensión, para el tratamiento de los efectos secundarios del tratamiento de la hipertensión, trastornos cerebrales, dolor crónico, acromegalia, hipogonadismo, amenorrea secundaria, síndrome postmenstrual y lactancia puerperal no deseada.

La presente invención proporciona además un método para el tratamiento y/o prevención de uno cualquiera o varios de los trastornos mediante la administración de una cantidad eficaz y/o profiláctica de los productos de la invención a un paciente que lo necesita.

Preferiblemente, los trastornos que se tratan son depresión, trastornos de ansiedad, más preferiblemente trastorno de ansiedad social, trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizado, trastorno por estrés postraumático y/o trastorno obsesivo-compulsivo.

- 5 En consecuencia, la presente invención se refiere además a las formulaciones farmacéuticas que contienen esta forma polimórfica como principio activo, así como el uso de esta forma polimórfica y sus formulaciones en el tratamiento de determinados trastornos.

10 Para el tratamiento de determinadas afecciones puede ser deseable emplear las formas cristalinas específicas de la presente invención junto con otro agente farmacológicamente activo. Se apreciará que el compuesto de la presente invención se puede presentar junto con otro agente terapéutico como preparación combinada para su uso simultáneo, independiente o secuencial para el alivio de vómitos. Dichas preparaciones combinadas pueden estar, por ejemplo, en forma de envase doble.

- 15 Sin necesidad de elaboración adicional, se cree que un experto en la materia puede, usando la descripción precedente, utilizar la presente invención en toda su extensión. Las realizaciones y ejemplos específicos preferidos son, por tanto, meramente ilustrativos y no limitantes del resto de la descripción de ninguna forma en absoluto.

20 Las descripciones completas de todas las solicitudes, patentes y publicaciones citadas anteriormente y a continuación, se incorporan de este modo por referencia.

Ejemplos

Ejemplo 1

25 *Producción de la forma I del clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina*

Método 1

30 Se disuelve 1 g de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina en 80 ml de acetona. Se deja que la temperatura de la solución llegue a 50°C y se añaden 0,5 ml de ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción. Después de agitar durante 2 o 3 minutos la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, produciéndose la precipitación. Se realiza la filtración por succión de los cristales precipitados. El secado al vacío a temperatura ambiente hasta peso constante produce la forma I de acetonato de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina.

Método 2

40 Se dispersan 2,25 g de la forma III del clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina en 200 ml de acetona. Después de agitar durante 14 días, los cristales precipitados se recuperan por filtración y el secado al vacío a temperatura ambiente hasta peso constante produce la forma I de acetonato de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina, que presenta el espectro de absorción IR de la figura 1 y el espectro de difracción de rayos X de la figura 12.

Ejemplo 2

45 *Producción de la forma II del clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina*

Método 1

50 Se disuelve 1 g de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina en 46,6 g de tetrahydrofurano y se añaden 2,2 g de ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción. Tras la precipitación y agitación durante 30 minutos, se realiza la filtración por succión de los cristales precipitados. El secado al vacío a temperatura ambiente hasta peso constante produce el monosolvato de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina con tetrahydrofurano de la forma II, que presenta el espectro de absorción IR de la figura 2 y el espectro de difracción de rayos X de la figura 13.

Método 2

60 Se dispersan 3 g de la forma III del clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina en 400 ml de tetrahydrofurano. Después de agitar durante 20 días, los cristales precipitados se recuperan por filtración. El secado al vacío a temperatura ambiente hasta peso constante produce el solvato de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina con tetrahydrofurano de la forma II.

ES 2 330 314 T3

Ejemplo 3

Producción de la forma XV del clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina

Se añaden 10 ml de ácido clorhídrico 1 N a una solución de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina en tetrahidrofurano [200 ml] (relación molar base:tetrahidrofurano = 1:48) a 0°C. Después de agitar durante 30 min, los cristales precipitados se recuperan mediante filtración. El secado al vacío a temperatura ambiente a peso constante produce el solvato de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina con tetrahidrofurano de la forma XV, que presenta el espectro de absorción IR de la figura 3 y el espectro de difracción de rayos X de la figura 14.

Ejemplo 4

Producción de la forma X del clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina

Se disuelven 8,6 g de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina en tetrahidrofurano y se añaden a esta solución 19,4 ml de ácido clorhídrico 1 N y 7,4 ml de agua durante 30 min a 35°-37°C. Después de agitar durante 5 horas, se produce la precipitación y se realiza la filtración por succión. El secado al vacío a temperatura ambiente hasta peso constante produce el solvato de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina con tetrahidrofurano de la forma X, que presenta el espectro de absorción de rayos X de la figura 15.

Ejemplo 5

Producción de la forma XI del clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina

Se dispersan 3 g de la forma IV del clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina en 500 ml de metanol a 60°C. La mezcla de reacción se enfría a -30°C, teniendo lugar la precipitación. Se realiza la filtración por succión a temperatura ambiente de los cristales precipitados. El secado al vacío hasta peso constante produce el metanolato de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina de la forma XI, que presenta el espectro de absorción IR de la figura 4 y el espectro de difracción de rayos X de la figura 16.

Ejemplo 6

Producción de la forma XIV del clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina

Se dispersan 3,6 g de la forma III del clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina en 75 ml de n-heptano. Después de agitar durante tres semanas, se realiza la filtración por succión a temperatura ambiente de los cristales precipitados. El secado al vacío hasta peso constante a temperatura ambiente produce el solvato de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina con n-heptano de la forma XIV, que presenta el espectro de absorción IR de la figura 5 y el espectro de difracción de rayos X de la figura 17.

Ejemplo 7

Producción de la forma V del clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina

Método 1

A una solución de 1 g de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina en 32,6 g de tetrahidrofurano, se añaden 2,1 g de ácido clorhídrico (37% en peso). Después de agitar, se realiza la filtración por succión de los cristales precipitados. El secado al vacío hasta peso constante a temperatura ambiente produce el hidrato de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina de la forma V, que presenta el espectro de absorción IR de la figura 6 y el espectro de difracción de rayos X de la figura 18.

Método 2

Se dispersan 2,25 g de la forma IV del clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina en 10 a 20 g de agua. Tras la agitación durante 24 a 48 horas, los cristales se recuperan por filtración y el secado al vacío hasta peso constante a temperatura ambiente produce el hidrato de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina de la forma V.

ES 2 330 314 T3

Método 3

Se dispersan 10 g de la forma XIII, diclorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina en 1 l de agua. Tras la agitación durante 48 horas, los cristales se recuperan por filtración y el secado al vacío hasta peso constante a temperatura ambiente produce el hidrato de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina de la forma V.

Ejemplo 8

Producción de la forma VI del clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina

Método 2

Se dispersan 10 g de la forma II del clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina en 100 ml de agua. Tras la agitación durante 1 hora, los cristales se recuperan por filtración y el secado al vacío hasta peso constante a temperatura ambiente produce el hidrato de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina de la forma VI.

Ejemplo 9

Producción de la forma VIII del clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina

Método 1

Se dispersa 1 g de la forma VI del clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina en 10 ml de agua. Después de agitar durante 12 horas, los cristales se recuperan por filtración y el secado al vacío hasta peso constante a temperatura ambiente produce el hidrato de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina de la forma VIII, que presenta el espectro de absorción IR de la figura 8 y el espectro de difracción de rayos X de la figura 20.

Método 2

Se dispersan 10 g de la forma II del clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina en 10 a 20 g de agua. Tras la agitación durante más de 1 hora, los cristales se recuperan por filtración y el secado al vacío hasta peso constante a temperatura ambiente produce el hidrato de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina de la forma VIII (tras la agitación durante aproximadamente 1 hora, se produce la forma VI como producto intermedio, convirtiéndose posteriormente en la forma VIII).

Ejemplo 10

Producción de la forma IV del clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina

Método 1

El secado de la forma V preparada según el Ejemplo 7 al vacío hasta peso constante a 85° a 90°C produce el clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina de la forma IV, que presenta el espectro de absorción IR de la figura 9 y el espectro de difracción de rayos X de la figura 21.

Método 2

El secado de la forma XI preparada según el Ejemplo 5 al vacío hasta peso constante a 60°C produce el clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina de la forma IV.

Ejemplo 11

Producción de la forma III del clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina

El secado de la forma II preparada según el Ejemplo 2 al vacío hasta peso constante de 100° a 110°C produce el clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina de la forma III, que presenta el espectro de absorción IR de la figura 10 y el espectro de difracción de rayos X de la figura 22.

ES 2 330 314 T3

Ejemplo 12

Producción de la forma VII del clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina

El atemperado de la forma IV preparada según el Ejemplo 10 durante 10 minutos a 250°C produce el clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina de la forma VII, que presenta el espectro de absorción IR de la figura 11 y el espectro de difracción de rayos X de la figura 23.

Ejemplo 13

Producción de la forma IX del clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina

El secado de la forma VIII preparada según el Ejemplo 9 al vacío hasta peso constante de 100° a 110°C produce el clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina de la forma IX, que presenta el espectro de difracción de rayos X de la figura 24.

Ejemplo 14

Producción de la forma XIII del diclorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina

Se disuelven 3 g de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina en 100 ml de tetrahidrofurano y 10 ml de ácido clorhídrico 2 N o concentrado. Tras la agitación durante 2 a 3 minutos, se realiza la filtración por succión de los cristales precipitados. El secado al vacío a temperatura ambiente hasta peso constante produce el diclorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina de la forma XIII, que presenta el espectro de absorción de rayos X de la figura 25.

Ejemplo 15

Producción de la forma XVI del clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina

Método 1

Liofilización

Se disuelven 500 mg de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina de la forma IV, III, VII o IX en una mezcla de 100 ml de acetonitrilo y 100 ml de agua. La solución se liofiliza durante toda la noche para producir 500 mg de un polvo blanco que presenta el espectro de difracción de rayos X característico de la figura 26.

Ventaja: el clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina se disuelve mejor en la mezcla de disolventes que en cada uno de los disolventes por separado. De modo similar, el proceso de liofilización se puede realizar en otras mezclas de disolventes orgánicos miscibles en agua (tetrahidrofurano, alcoholes, N-metilpirrolidona) con agua.

Método 2

b) Secado por atomización

Se disuelven 500 mg de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina de la forma IV, III, VII o IX en una mezcla de 100 ml de acetonitrilo y 100 ml de agua. La solución se seca por atomización para producir la forma XVI.

Ejemplo 16

Los datos de solubilidad de las formas II, III, IV, V, VI y VIII se miden según Alex Avdeef y col., Pharm. Pharmacol. Commun. 1998, 4, 165-178 y Alex Avdeef y col., Pharmaceutical Research 2000, 17, 85-89, por medio de titulación potenciométrica.

El medidor de perfil de solubilidad pSOLTM recoge automáticamente datos potenciométricos, calcula los perfiles de pH-solubilidad e imprime los valores a intervalos de 0,1 unidades de pH. Las solubilidades intrínsecas se pueden

ES 2 330 314 T3

determinar a nivel de miligramos, microgramos y nanogramos. También se presentan dos nuevos conceptos, el perfil del factor de flujo y el perfil de límite de dosis. Ambos conceptos siguen las directrices que coinciden con el Esquema de Clasificación Biofarmacéutica.

TABLA II

Datos de solubilidad en µg/ml

Forma I	Forma II	Forma III	Forma IV	Forma V	Forma VI	Forma VIII
0,08	0,03	0,12	0,33	0,18	0,23	0,10

A continuación se muestran los picos más relevantes del espectro IR de las formas individuales:

Forma I

3459 (m), 3335 (w), 3271 (m), 3252 (w), 3202 (m), 3180 (m), 3148 (m), 3039 (w), 3009 (w), 2941 (m), 2868 (m), 2847 (m), 2660 (m), 2579 (m), 2487 (w), 2451 (m), 2212 (m), 1761 (w), 1711 (s), 1673 (s), 1617 (m), 1597 (s), 1577 (m), 1473 (m), 1468 (m), 1444 (m), 1423 (w), 1400 (m), 1364 (s), 1319 (w), 1302 (w), 1279 (w), 1265 (m), 1244 (w), 1225 (s), 1197 (w), 1184 (m), 1171 (m), 1136 (w), 1115 (m), 1100 (m), 1093 (sh), 1034 (w), 1013 (w), 973 (w), 956 (m), 939 (m), 925 (w), 881 (m), 864 (m), 841 (w), 832 (w), 821 (m), 801 (m), 762 (m), 738 (m), 730 (w), 689 (sh), 673 (m), 644 (m), 622 (w), 607 (w), 580 (w), 543 (w), 534 (w), 508 (m), 500 (m), 491 (m), 471 (w), 454 (w).

Forma II

3458 (m), 3424 (sh), 3348 (w), 3277 (w), 3204 (m), 3184 (m), 3036 (w), 3008 (w), 2972 (sh), 2938 (m), 2863 (m), 2659 (m), 2597 (m), 2579 (m), 2556 (m), 2459 (m), 2210 (m), 1736 (w), 1677 (s), 1618 (m), 1601 (s), 1578 (m), 1552 (sh), 1474 (m), 1446 (m), 1402 (m), 1376 (m), 1368 (m), 1320 (m), 1302 (w), 1275 (w), 1262 (m), 1250 (m), 1221 (m), 1198 (w), 1186 (m), 1169 (m), 1156 (w), 1131 (w), 1116 (w), 1101 (w), 1065 (m), 1034 (w), 1011 (w), 974 (w), 955 (m), 941 (m), 925 (w), 913 (w), 881 (m), 859 (w), 833 (w), 817 (w), 809 (w), 800 (m), 762 (w), 739 (w), 694 (w), 676 (w), 640 (m), 607 (w), 583 (w), 542 (w), 506 (w), 495 (w), 455 (w).

Forma III

3460 (m), 3337 (w), 3269 (m), 3257 (m), 3177 (m), 3145 (m), 3061 (m), 3033 (m), 3001 (w), 2936 (m), 2922 (sh), 2865 (m), 2837 (w), 2787 (w), 2655 (m), 2591 (m), 2457 (m), 2218 (m), 1674 (s), 1618 (m), 1598 (s), 1577 (m), 1473 (m), 1463 (m), 1453 (sh), 1445 (m), 1402 (m), 1380 (m), 1368 (m), 1356 (m), 1329 (m), 1320 (m), 1304 (w), 1284 (w), 1265 (m), 1256 (m), 1240 (m), 1226 (m), 1215 (m), 1186 (m), 1172 (m), 1124 (m), 1097 (m), 1088 (sh), 1059 (w), 1035 (w), 987 (w), 955 (m), 941 (m), 924 (w), 918 (sh), 879 (m), 853 (w), 835 (w), 809 (m), 800 (m), 784 (w), 762 (m), 736 (w), 677 (w), 659 (w), 629 (m), 608 (w), 581 (w), 544 (w), 495 (w), 478 (m), 454 (w).

Forma IV

3437 (m), 3328 (w), 3273 (w), 3030 (m), 3006 (m), 2987 (m), 2938 (m), 2915 (m), 2875 (m), 2845 (m), 2660 (m), 2459 (m), 2222 (s), 1899 (w), 1670 (s), 1602 (s), 1577 (s), 1475 (m), 1444 (s), 1370 (s), 1320 (m), 1304 (m), 1281 (m), 1275 (m), 1249 (m), 1227 (s), 1186 (m), 1162 (m), 1141 (w), 1131 (w), 1112 (m), 1099 (w), 1082 (w), 1032 (w), 971 (w), 951 (m), 942 (m), 909 (w), 881 (m), 854 (w), 822 (m), 768 (w), 733 (w), 691 (w), 660 (w), 642 (w), 628 (w), 607 (w), 581 (w), 526 (m), 502 (w), 493 (w), 471 (w), 461 (w).

Forma V

3483 (s), 3460 (s), 3222 (s), 3192 (m), 3007 (w), 2947 (m), 2864 (w), 2838 (w), 2784 (w), 2682 (m), 2606 (m), 2478 (w), 2461 (w), 2219 (m), 1669 (s), 1604 (s), 1575 (m), 1474 (m), 1461 (m), 1444 (m), 1402 (m), 1382 (m), 1371 (sh), 1362 (m), 1321 (w), 1304 (w), 1271 (m), 1263 (sh), 1247 (m), 1226 (m), 1185 (m), 1160 (m), 1137 (w), 1113 (m), 1101 (w), 1091 (w), 1082 (w), 1058 (w), 1048 (w), 1030 (w), 1008 (w), 972 (w), 954 (m), 942 (m), 917 (w), 883 (w), 857 (w), 822 (m), 815 (m), 767 (w), 739 (w), 682 (w), 661 (w), 641 (w), 624 (w), 591 (w), 583 (w), 529 (m), 499 (w).

ES 2 330 314 T3

Forma VI

3410 (s), 3334 (sh), 3271 (s), 3217 (s), 3188 (s), 3172 (s), 3032 (sh), 2938 (m), 2915 (m), 2846 (m), 2675 (m), 2581 (m), 2539 (sh), 2449 (m), 2216 (s), 1670 (s), 1603 (s), 1593 (s), 1577 (s), 1470 (m), 1444 (s), 1397 (m), 1381 (s), 1369 (sh), 1350 (m), 1323 (m), 1304 (m), 1272 (m), 1247 (m), 1219 (s), 1187 (m), 1164 (m), 1132 (m), 1120 (m), 1099 (m), 1030 (w), 1008 (w), 983 (w), 960 (m), 942 (m), 920 (w), 887 (m), 854 (w), 838 (w), 815 (m), 776 (sh), 767 (w), 739 (w), 727 (sh), 677 (w), 655 (w), 635 (m), 607 (w), 542 (w), 530 (w), 499 (w), 472 (w), 426 (w).

Forma VII

3480 (sh), 3459 (s), 3166 (m), 3146 (m), 3031 (m), 3007 (m), 2926 (m), 2870 (sh), 2853 (m), 2664 (m), 2570 (m), 2540 (sh), 2460 (m), 2221 (m), 1673 (s), 1613 (sh), 1592 (s), 1578 (sh), 1552 (m), 1475 (m), 1445 (m), 1398 (m), 1366 (m), 1319 (m), 1303 (m), 1275 (m), 1248 (m), 1226 (m), 1187 (m), 1177 (m), 1161 (m), 1133 (w), 1114 (w), 1101 (w), 1033 (w), 1009 (w), 973 (w), 952 (m), 942 (m), 925 (w), 919 (w), 882 (m), 855 (w), 823 (m), 815 (m), 769 (w), 735 (w), 690 (w), 642 (m), 627 (w), 608 (w), 581 (w), 571 (w), 559 (w), 547 (w), 501 (w).

Forma VIII

3379 (m), 3342 (m), 3298 (m), 3234 (m), 3188 (s), 3141 (s), 3027 (w), 2938 (m), 2866 (w), 2844 (m), 2787 (w), 2729 (w), 2679 (m), 2598 (m), 2210 (s), 1658 (s), 1611 (s), 1576 (w), 1556 (m), 1472 (m), 1464 (m), 1443 (s), 1404 (s), 1385 (sh), 1369 (m), 1331 (sh), 1321 (m), 1302 (w), 1286 (w), 1264 (w), 1249 (m), 1230 (s), 1177 (m), 1162 (m), 1128 (w), 1117 (w), 1099 (w), 1084 (w), 1033 (w), 1008 (w), 971 (w), 958 (m), 941 (m), 926 (w), 917 (w), 898 (w), 882 (w), 870 (w), 857 (w), 836 (w), 826 (w), 803 (s), 767 (w), 733 (w), 687 (m), 655 (w), 641 (m), 618 (w), 599 (w), 554 (w), 535 (w), 503 (w), 493 (w), 470 (w), 439 (w).

Forma XI

3415 (s), 3290 (m), 3282 (m), 3234 (s), 3196 (s), 3176 (s), 3005 (m), 2993 (m), 2938 (m), 2849 (m), 2678 (m), 2629 (m), 2592 (m), 2473 (m), 2457 (m), 2217 (s), 1680 (s), 1673 (s), 1608 (s), 1594 (sh), 1576 (s), 1474 (m), 1457 (sh), 1440 (s), 1427 (sh), 1401 (m), 1372 (m), 1365 (m), 1354 (m), 1321 (m), 1304 (sh), 1281 (m), 1263 (w), 1247 (m), 1236 (m), 1222 (s), 1185 (m), 1175 (m), 1169 (m), 1160 (sh), 1128 (m), 1121 (m), 1100 (m), 1086 (m), 1032 (w), 1019 (w), 978 (w), 958 (m), 942 (m), 921 (w), 893 (w), 884 (m), 856 (m), 813 (m), 775 (w), 764 (w), 739 (w), 731 (w), 699 (w), 673 (m), 658 (w), 634 (m), 608 (m), 567 (m), 544 (m), 535 (w), 502 (w), 492 (w), 476 (w), 466 (w), 455 (w).

Forma XIV

3458 (s), 2923 (m), 2853 (m), 2696 (w), 2595 (w), 2456 (w), 2218 (m), 1674 (s), 1617 (m), 1598 (s), 1580 (sh), 1559 (sh), 1472 (m), 1445 (m), 1401 (m), 1383 (m), 1369 (m), 1321 (m), 1304 (w), 1263 (sh), 1240 (m), 1226 (m), 1216 (m), 1186 (m), 1169 (m), 1159 (m), 1123 (m), 1096 (m), 1057 (w), 1034 (w), 986 (w), 956 (m), 941 (m), 924 (w), 883 (w), 864 (w), 853 (m), 810 (m), 801 (m), 762 (m), 735 (m), 641 (w), 629 (m), 501 (m).

Forma XV

3458 (s), 3281 (m), 3227 (m), 3187 (sh), 2935 (m), 2925 (sh), 2866 (w), 2701 (w), 2594 (w), 2455 (w), 2217 (m), 1675 (s), 1617 (m), 1598 (m), 1578 (m), 1472 (m), 1444 (m), 1401 (m), 1380 (m), 1369 (m), 1357 (sh), 1320 (w), 1303 (w), 1265 (m), 1241 (m), 1227 (m), 1215 (m), 1203 (w), 1186 (w), 1172 (m), 1123 (w), 1097 (w), 1087 (w), 1032 (w), 986 (w), 956 (w), 941 (m), 924 (w), 882 (w), 853 (w), 835 (w), 812 (w), 802 (w), 762 (w), 736 (w), 676 (w), 641 (w), 630 (w).

A continuación se muestran los picos más relevantes del espectro Raman de las formas individuales con una precisión estimada de $\pm 5 \text{ cm}^{-1}$.

Forma I:

3128 (m), 3071 (m), 3044 (w), 3011 (w), 2993 (m), 2975 (m), 2956 (m), 2912 (m), 2868 (m), 2849 (m), 2214 (s), 1674 (m), 1618 (m), 1594 (s), 1578 (s), 1553 (m), 1475 (w), 1446 (m), 1400 (w), 1367 (m), 1347 (m), 1337 (m), 1322 (m), 1303 (m), 1282 (m), 1267 (m), 1244 (s), 1229 (m), 1184 (m), 1174 (m), 1138 (m), 1097 (m), 1052 (m), 1033 (m), 1014 (m), 974 (w), 957 (w), 940 (m), 925 (w), 914 (w), 881 (m), 836 (w), 818 (m), 794 (w), 783 (w), 767 (w), 753 (w), 729 (w), 693 (w), 674 (w), 658 (w), 644 (w), 625 (w), 608 (w), 587 (w), 581 (w), 540 (w), 503 (w), 492 (w), 477 (w), 443 (w), 438 (w), 407 (w), 380 (w), 328 (w), 298 (w), 268 (w), 252 (w), 230 (w), 211 (w).

ES 2 330 314 T3

Forma II:

3128 (w), 3113 (w), 3068 (m), 3040 (w), 3031 (w), 2992 (m), 2974 (m), 2957 (m), 2905 (m), 2865 (m), 2850 (m), 2222 (m), 2210 (s), 1679 (m), 1617 (m), 1603 (s), 1579 (s), 1552 (m), 1476 (w), 1447 (m), 1404 (w), 1369 (m), 1358 (m), 1347 (m), 1323 (m), 1304 (m), 1277 (m), 1266 (m), 1245 (m), 1233 (w), 1220 (w), 1186 (m), 1176 (m), 1134 (w), 1102 (w), 1051 (m), 1033 (m), 1010 (w), 974 (w), 957 (w), 942 (m), 927 (w), 917 (w), 882 (m), 862 (w), 846 (w), 830 (m), 819 (m), 786 (w), 767 (w), 755 (w), 735 (w), 695 (w), 679 (w), 661 (w), 641 (w), 632 (w), 608 (w), 586 (w), 541 (w), 506 (w), 495 (w), 477 (w), 447 (w), 438 (w), 405 (w), 379 (w), 330 (w), 298 (w), 270 (w), 255 (w), 228 (w), 212 (m).

Forma III:

3128 (w), 3087 (sh), 3061 (m), 2995 (m), 2984 (m), 2966 (m), 2957 (m), 2939 (m), 2916 (m), 2867 (m), 2790 (w), 2220 (s), 1675 (m), 1619 (s), 1595 (s), 1579 (s), 1554 (m), 1476 (w), 1446 (m), 1404 (w), 1376 (w), 1352 (m), 1328 (m), 1303 (m), 1285 (m), 1272 (m), 1266 (m), 1247 (s), 1228 (w), 1215 (w), 1170 (m), 1137 (w), 1098 (m), 1058 (w), 1034 (w), 989 (w), 957 (m), 942 (m), 924 (m), 884 (m), 858 (w), 839 (m), 826 (m), 783 (w), 752 (w), 731 (w), 702 (w), 678 (w), 659 (w), 628 (w), 609 (w), 581 (w), 563 (w), 546 (w), 496 (w), 482 (w), 469 (w), 444 (w), 409 (m), 367 (w), 352 (w), 328 (w), 285 (w), 264 (w), 249 (w), 212 (m).

Forma IV:

3160 (w), 3145 (w), 3109 (m), 3073 (m), 3008(w), 2987 (m), 2973 (m), 2959 (w), 2936 (w), 2910 (m), 2870 (w), 2849 (m), 2797 (w), 2226 (s), 1665 (w), 1622 (m), 1588 (s), 1549 (m), 1478 (m), 1445 (m), 1410 (w), 1355 (m), 1346 (m), 1322 (m), 1277 (m), 1252 (m), 1189 (m), 1144 (w), 1116 (m), 1049 (w), 1034 (w), 1005 (w), 973 (w), 943 (m), 927 (w), 916 (w), 883 (m), 831 (m), 817 (w), 770 (w), 757 (w), 736 (w), 695 (w), 685 (w), 661 (w), 642 (w), 628 (w), 610 (w), 587 (w), 536 (w), 504 (w), 493 (w), 475 (w), 460 (w), 439 (w), 409 (w), 390 (w), 344 (w), 317 (w), 277 (w), 248 (w), 223 (w).

Forma V:

3112 (w), 3091 (m), 3074 (m), 3028 (w), 3004 (w), 2081 (m), 2933 (w), 2919 (m), 2866 (w), 2841 (w), 2787 (w), 2222 (s), 1663 (w), 1618 (m), 1607 (m), 1577 (s), 1552 (m), 1478 (m), 1440 (m), 1406 (w), 1381 (m), 1358 (m), 1342 (m), 1321 (m), 1307 (m), 1276 (m), 1252 (m), 1235 (m), 1189 (m), 1143 (w), 1105 (w), 1092 (w), 1052 (w), 1012 (w), 974 (w), 944 (m), 927 (w), 918 (w), 885 (m), 860 (w), 847 (w), 830 (m), 771 (m), 757 (w), 736 (w), 696 (w), 684 (w), 660 (w), 642 (w), 626 (w), 610 (w), 583 (w), 541 (m), 501 (w), 478 (w), 441 (w), 410 (w), 381 (w), 323 (w), 302 (w), 282 (w), 239 (w), 226 (w).

Forma XI:

3133 (m), 3094 (w), 3078 (m), 3060 (m), 3004 (w), 2989 (m), 2968 (m), 2943 (m), 2923 (w), 2897 (m), 2871 (w), 2852 (w), 2835 (w), 2221 (s), 1676 (m), 1613 (s), 1578 (s), 1544 (m), 1473 (m), 1447 (m), 1424 (m), 1401 (w), 1375 (m), 1353 (m), 1342 (m), 1325 (m), 1302 (m), 1279 (m), 1264 (m), 1246 (m), 1233 (m), 1222 (w), 1197 (w), 1186 (w), 1171 (m), 1130 (w), 1102 (w), 1078 (m), 1049 (w), 1018 (w), 983 (w), 959 (w), 942 (m), 923 (m), 886 (m), 857 (w), 838 (m), 817 (m), 765 (w), 749 (w), 733 (w), 698 (w), 673 (w), 658 (w), 634 (w), 627 (w), 609 (w), 566 (w), 546 (w), 535 (w), 503 (w), 492 (w), 481 (w), 467 (w), 440 (w), 432 (w), 406 (m), 366 (w), 354 (w), 327 (w), 285 (w), 241 (w).

Forma XIV:

3128 (w), 3061 (m), 3002 (m), 2995 (m), 2983 (w), 2966 (m), 2957 (m), 2938 (m), 2914 (m), 2867 (m), 2219 (s), 1675 (m), 1619 (s), 1596 (s), 1579 (s), 1554 (m), 1475 (w), 1446 (m), 1404 (w), 1374 (w), 1352 (m), 1329 (w), 1322 (w), 1303 (m), 1285 (m), 1273 (m), 1265 (m), 1247 (m), 1228 (w), 1216 (w), 1204 (w), 1187 (w), 1170 (m), 1137 (w), 1098 (m), 1058 (w), 1034 (w), 989 (w), 958 (w), 942 (m), 924 (m), 884 (m), 858 (w), 840 (m), 825 (w), 782 (w), 752 (w), 732 (w), 701 (w), 678 (w), 657 (w), 629 (w), 609 (w), 581 (w), 563 (w), 546 (w), 536 (w), 496 (w), 482 (w), 469 (w), 443 (w), 409 (m), 397 (w), 367 (w), 328 (w), 319 (w), 286 (w), 265 (w), 248 (w), 212 (w).

ES 2 330 314 T3

TABLA III

Datos del patrón de DRX de polvo de las formas polimórficas

5 (para la evaluación se han tomado 10 picos característicos de cada polimorfo. El instrumento de DRX está controlado para $2\theta \pm 0,1^\circ$).

Forma I:

Nº.	d (Å)	2θ	I/I ₀
1	8,501	10,40	21
2	7,898	11,19	17
3	6,606	13,39	31
4	6,532	13,54	25
5	6,416	13,79	26
6	5,590	15,84	28
7	4,210	21,09	63
8	3,761	23,64	18
9	3,632	24,49	100
10	3,452	25,79	26

Forma II:

Nº.	d (Å)	2θ	I/I ₀
1	8,426	10,49	29
2	7,541	11,73	25
3	6,742	13,12	41
4	6,119	14,46	33
5	5,455	16,24	39
6	4,592	19,32	30
7	4,425	20,05	26
8	4,083	21,75	54
9	3,782	23,50	100
10	3,380	26,35	37

ES 2 330 314 T3

Forma III:

Nº.	d (Å)	2θ	I/I ₀
1	15,165	5,82	32
2	8,034	11,00	27
3	5,944	14,89	27
4	5,224	16,96	23
5	5,089	17,41	15
6	4,932	17,97	18
7	4,195	21,16	23
8	4,029	22,05	35
9	3,520	25,28	100
10	3,181	28,03	16

Forma IV:

Nº.	d (Å)	2θ	I/I ₀
1	9,732	9,08	22
2	6,885	12,85	10
3	6,102	14,50	22
4	5,246	16,89	9
5	4,695	18,89	100
6	4,344	20,43	20
7	4,088	21,72	12
8	3,615	24,61	67
9	3,258	27,35	17
10	3,164	28,18	12

ES 2 330 314 T3

Forma V:

Nº.	d (Å)	2θ	I/I ₀
1	9,466	9,34	14
2	8,166	10,83	15
3	6,807	13,00	20
4	6,569	13,47	12
5	4,742	18,70	16
6	4,563	19,44	100
7	4,416	20,09	32
8	4,231	20,98	12
9	3,503	25,41	64
10	3,408	26,13	14

Forma VI:

Nº.	d (Å)	2θ	I/I ₀
1	9,762	9,05	29
2	8,841	10,00	17
3	6,780	13,05	52
4	4,250	20,89	42
5	4,177	21,26	100
6	3,888	22,85	37
7	3,846	23,11	20
8	3,766	23,61	41
9	3,724	23,87	17
10	3,594	24,76	20

ES 2 330 314 T3

Forma VII:

Nº.	d (Å)	2θ	I/I ₀
1	8,472	10,43	18
2	6,336	13,97	10
3	5,476	16,17	10
4	4,893	18,12	9
5	4,664	19,01	100
6	4,236	20,96	30
7	3,676	24,19	10
8	3,609	24,65	71
9	3,561	24,99	8
10	3,071	29,05	16

Forma VIII:

Nº.	d (Å)	2θ	I/I ₀
1	7,656	11,55	18
2	6,672	13,26	34
3	6,538	13,53	20
4	5,721	15,48	20
5	5,244	16,89	54
6	4,700	18,87	25
7	4,475	19,82	45
8	4,330	20,49	34
9	3,745	23,74	100
10	3,240	27,50	20

ES 2 330 314 T3

Forma IX:

Nº.	d (Å)	2θ	I/I ₀
1	7,044	12,56	31
2	6,712	13,18	22
3	5,487	16,14	40
4	5,218	16,98	30
5	4,897	18,10	46
6	4,714	18,81	42
7	4,445	19,96	67
8	3,554	25,04	100
9	3,333	26,72	32
10	3,173	28,10	31

Forma X:

Nº.	d (Å)	2θ	I/I ₀
1	15,817	5,58	31
2	9,123	9,69	23
3	8,280	10,68	27
4	7,953	11,12	28
5	6,561	13,48	42
6	6,440	13,74	36
7	5,507	16,08	35
8	4,167	21,30	98
9	4,132	21,49	49
10	3,576	24,88	100

ES 2 330 314 T3

Forma XI:

Nº.	d (Å)	2θ	I/I ₀
1	10,348	8,54	39
2	7,077	12,50	25
3	6,717	13,17	28
4	4,778	18,56	23
5	4,599	19,28	34
6	4,490	19,76	100
7	4,239	20,94	51
8	4,186	21,21	18
9	3,504	25,40	66
10	3,391	26,26	69

Forma XIII:

Nº.	d (Å)	2θ	I/I ₀
1	6,579	13,45	85
2	6,121	14,46	63
3	5,424	16,33	28
4	5,047	17,56	47
5	4,884	18,15	21
6	4,344	20,43	64
7	4,301	20,63	25
8	4,181	21,24	100
9	3,414	26,08	45
10	3,145	28,36	23

ES 2 330 314 T3

Forma XIV:

Nº.	d (Å)	2θ	I/I ₀
1	15,012	5,88	29
2	7,980	11,08	20
3	5,182	17,10	24
4	4,886	18,14	100
5	4,189	21,19	20
6	3,999	22,21	24
7	3,494	25,47	64
8*			
9*			
10*			

* Los picos adicionales muestran intensidades <3*ruido.

Forma XV:

Nº.	d (Å)	2θ	I/I ₀
1	16,422	5,38	27
2	9,225	9,58	55
3	8,281	10,68	38
4	6,430	13,76	66
5	5,541	15,98	44
6	3,985	22,29	65
7	3,782	23,50	43
8	3,592	24,77	60
9	3,389	26,28	100
10	3,358	26,52	30

ES 2 330 314 T3

Forma XVI:

Nº.	d (Å)	2θ	I/I ₀
1	11,249	7,85	36
2	10,139	8,71	46
3	8,348	10,59	100
4	4,555	19,47	31
5	4,201	21,13	51
6	3,955	22,46	50
7	3,749	23,72	40
8	3,629	24,51	87
9	3,325	26,79	44
10	2,817	31,74	44

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es anhidrato de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina en su modificación cristalina IV, **caracterizado** porque presenta los siguientes datos de DRX:

Forma IV:

Nº.	d (Å)	2 θ	I/I ₀
1	9,732	9,08	22
2	6,885	12,85	10
3	6,102	14,50	22
4	5,246	16,89	9
5	4,695	18,89	100
6	4,344	20,43	20
7	4,088	21,72	12
8	3,615	24,61	67
9	3,258	27,35	17
10	3,164	28,18	12

2. Un compuesto que es monohidrato de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina en la modificación cristalina V **caracterizado** porque presenta los siguientes datos de DRX:

Forma V:

Nº.	d (Å)	2 θ	I/I ₀
1	9,466	9,34	14
2	8,166	10,83	15
3	6,807	13,00	20
4	6,569	13,47	12
5	4,742	18,70	16
6	4,563	19,44	100
7	4,416	20,09	32
8	4,231	20,98	12
9	3,503	25,41	64
10	3,408	26,13	14

3. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto según la reivindicación 1 o 2.

ES 2 330 314 T3

4. Uso de los compuestos según las reivindicaciones 1 o 2 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y prevención de trastornos depresivos, trastornos de ansiedad, trastornos bipolares, manía, demencia, trastornos relacionados con el consumo de drogas, disfunciones sexuales, trastornos alimentarios, obesidad, fibromialgia, trastornos del sueño, trastornos psiquiátricos, infarto cerebral, tensión, para el tratamiento de los efectos secundarios del tratamiento de la hipertensión, trastornos cerebrales, dolor crónico, acromegalia, hipogonadismo, amenorrea secundaria, síndrome postmenstrual y lactancia puerperal no deseada.

5. Proceso para la preparación de la forma IV según la reivindicación 1, que comprende: secar la forma V según la reivindicación 2 al vacío a temperaturas de 85° a 90°C.

6. Proceso para la preparación de la forma IV según la reivindicación 1, que comprende: (1) secar la forma XI del monometanolato de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina que tiene los siguientes datos de DRX:

Forma XI:

Nº.	d (Å)	2θ	I/I ₀
1	10,348	8,54	39
2	7,077	12,50	25
3	6,717	13,17	28
4	4,778	18,56	23
5	4,599	19,28	34
6	4,490	19,76	100
7	4,239	20,94	51
8	4,186	21,21	18
9	3,504	25,40	66
10	3,391	26,26	69

a temperaturas entre 55° y 65°C.

7. Proceso para la preparación de la forma V según la reivindicación 2, que comprende:

- (1) dispersar 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina en tetrahidrofurano,
- (2) convertir la base 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina, mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso, en la sal clorhidrato,
- (3) precipitación de la forma V a temperatura ambiente,
- (4) recuperar el monohidrato de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina precipitado mediante filtración y secarlo al vacío a temperatura ambiente.

8. Proceso para la preparación de la forma V según la reivindicación 2, que comprende:

- (1) agitar la forma IV del clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina según la reivindicación 1 en agua con una cantidad 5 a 10 veces superior con respecto a la forma IV,
- (3) recuperar el monohidrato de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina precipitado mediante filtración y secarlo al vacío a temperatura ambiente hasta la formación del monohidrato de la forma V sin exceso de agua.

ES 2 330 314 T3

9. Proceso para la preparación de la forma V según la reivindicación 2, que comprende:

- (1) agitar la forma XIII del diclorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina que tiene los siguientes datos de DRX:

Forma XIII:

Nº.	d (Å)	2θ	I/I ₀
1	6,579	13,45	85
2	6,121	14,46	63
3	5,424	16,33	28
4	5,047	17,56	47
5	4,884	18,15	21
6	4,344	20,43	64
7	4,301	20,63	25
8	4,181	21,24	100
9	3,414	26,08	45
10	3,145	28,36	23

en agua

- (3) recuperar el monohidrato de clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina precipitado mediante filtración y secarlo al vacío a temperatura ambiente.

10. Composición que contiene la forma IV según la reivindicación 1 y la forma V según la reivindicación 2.

11. Composición que contiene la forma IV según la reivindicación 1 y la forma V según la reivindicación 2 en una relación molar de aproximadamente 100 a 1 hasta 10 a 1.

12. Preparación farmacéutica que comprende un principio activo compuesto esencialmente de una mezcla de la forma IV según la reivindicación 1 y la forma V según la reivindicación 2.

13. Una preparación farmacéutica que comprende un principio activo que consiste esencialmente en una mezcla de la forma IV según la reivindicación 1 y la forma V según la reivindicación 2 en una relación molar de aproximadamente 100 a 1 hasta 10 a 1.

14. Uso de una composición según las reivindicaciones 10 y/o 11 para la fabricación de un medicamento.

Fig. 1

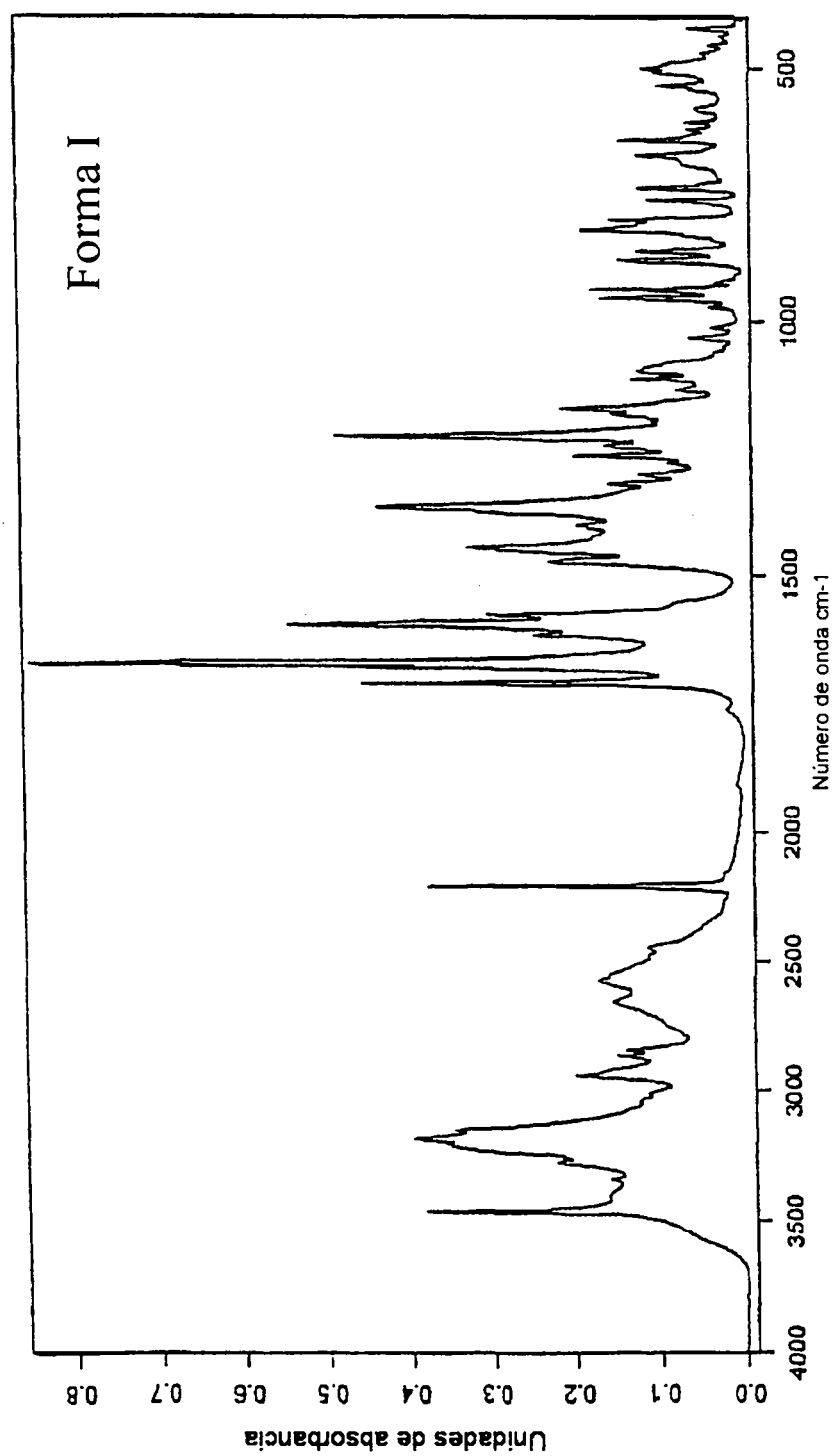


Fig. 2

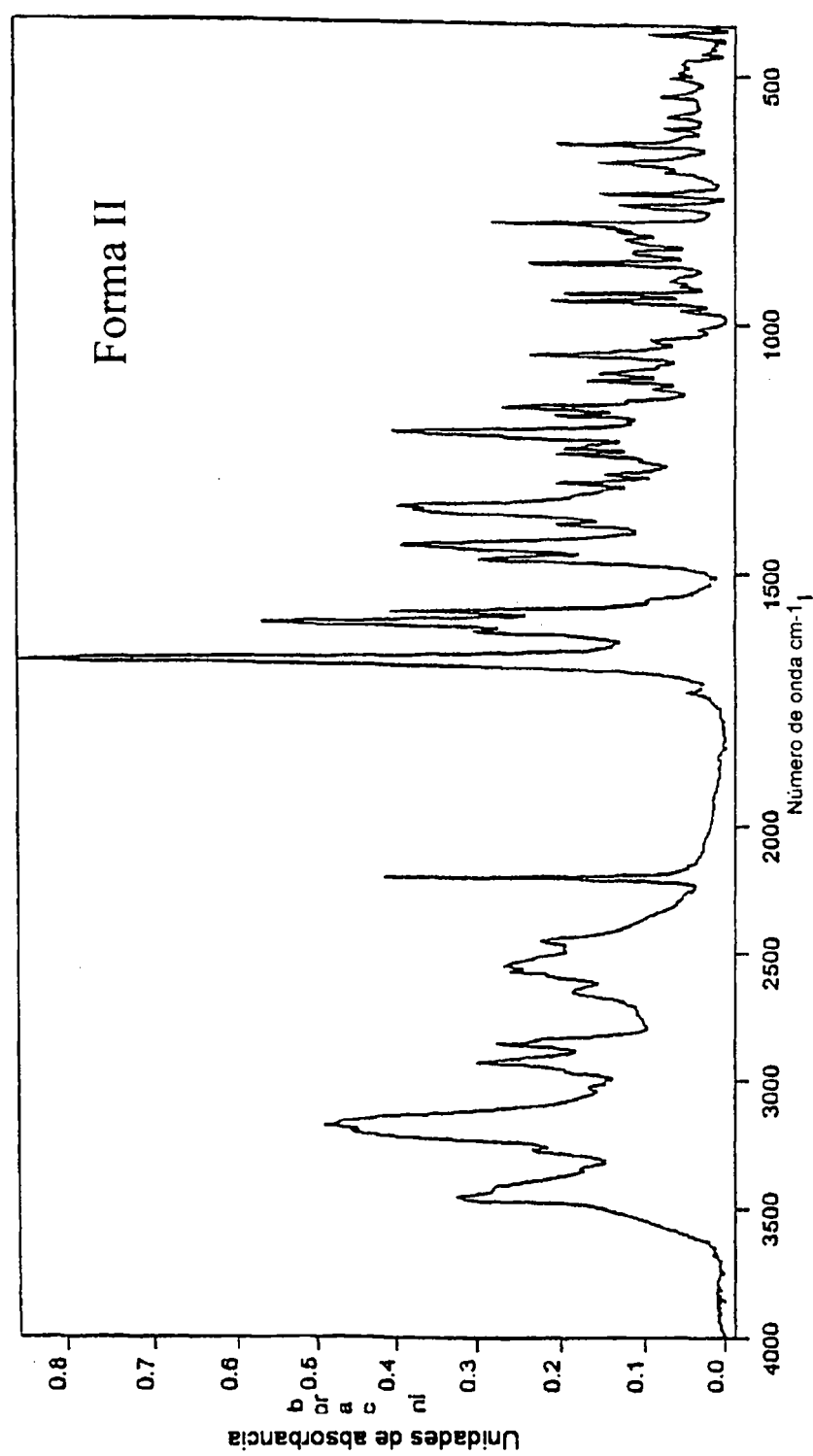


Fig. 3

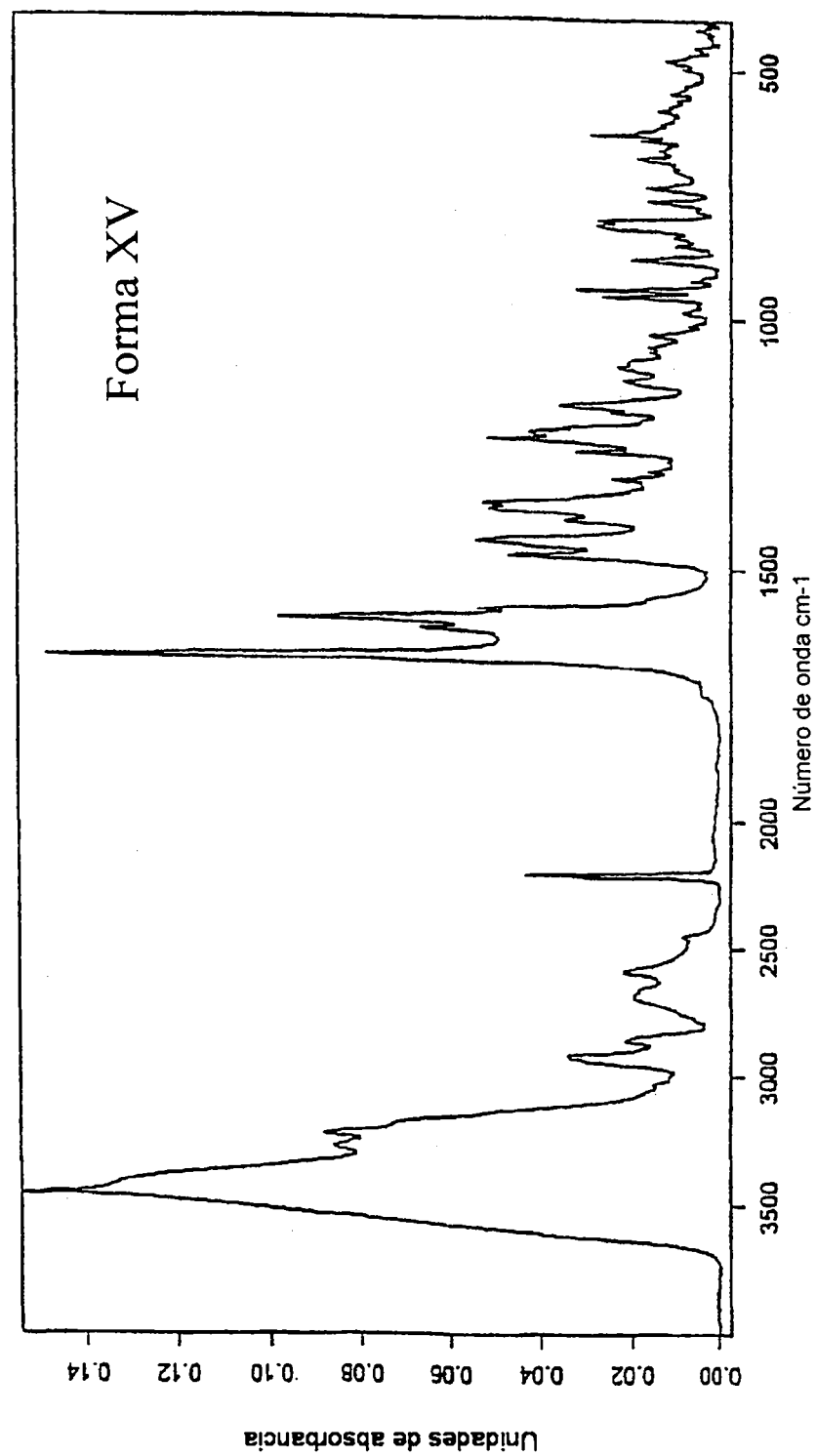


Fig. 4

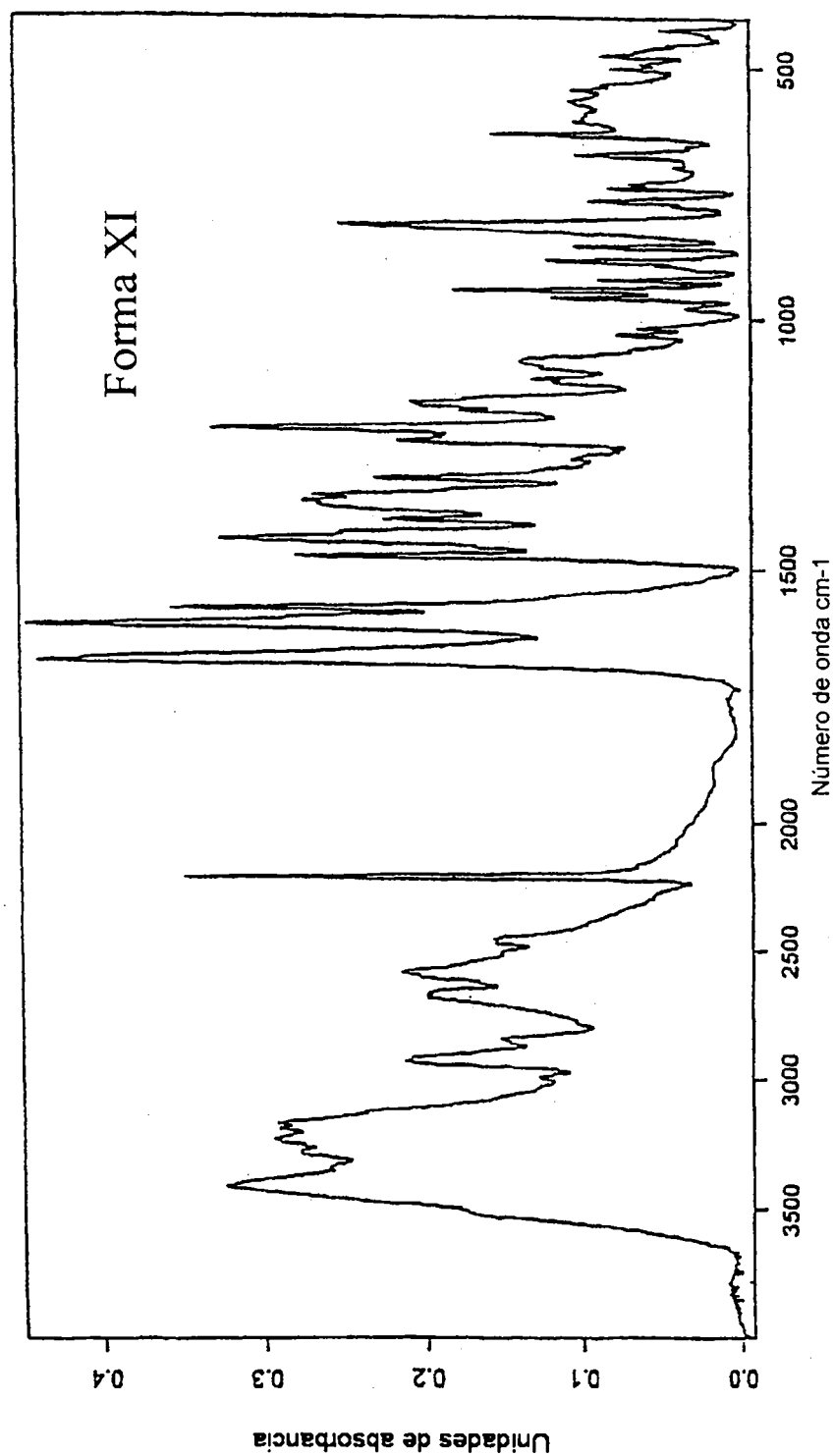


Fig. 5

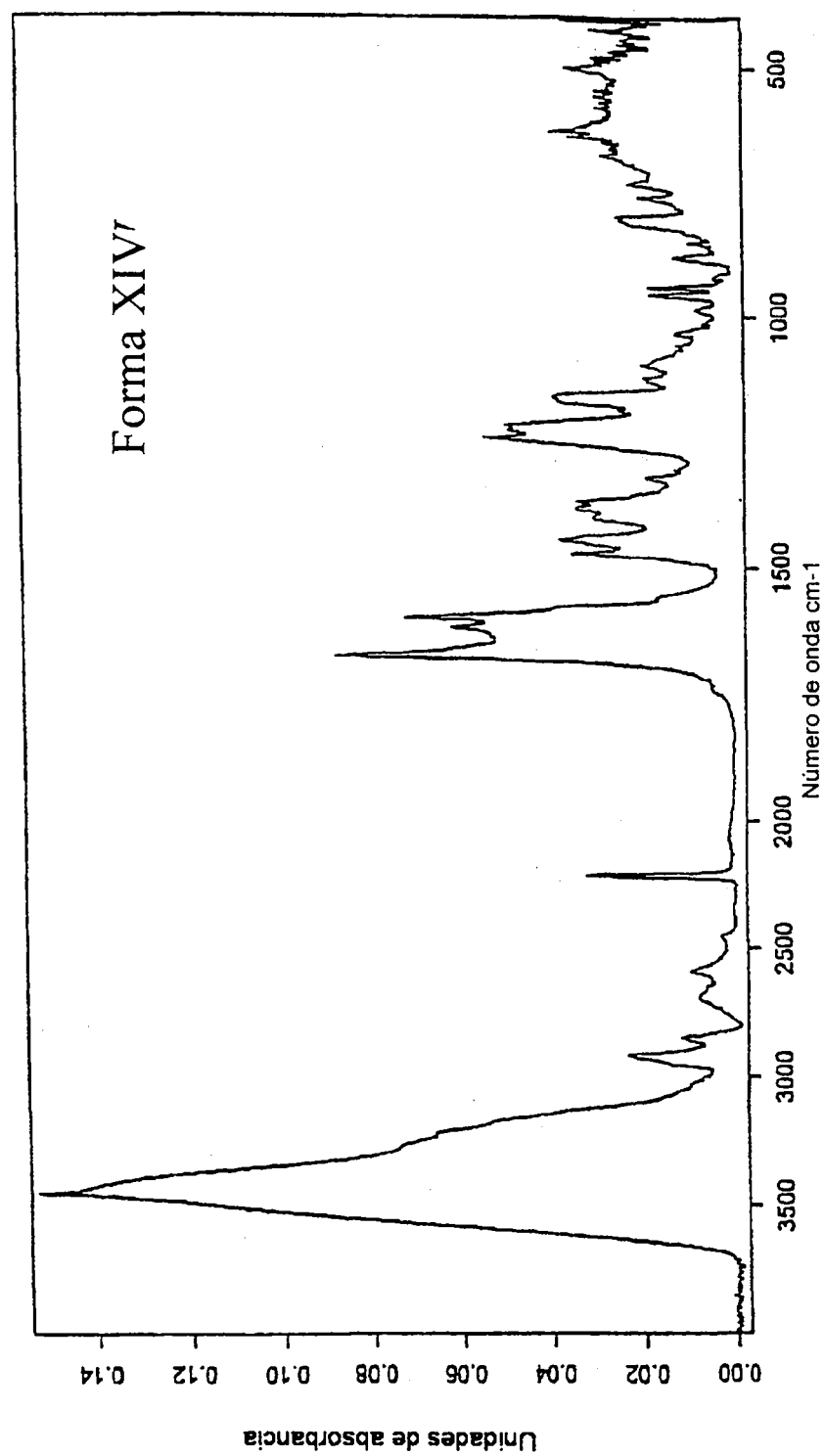


Fig. 6

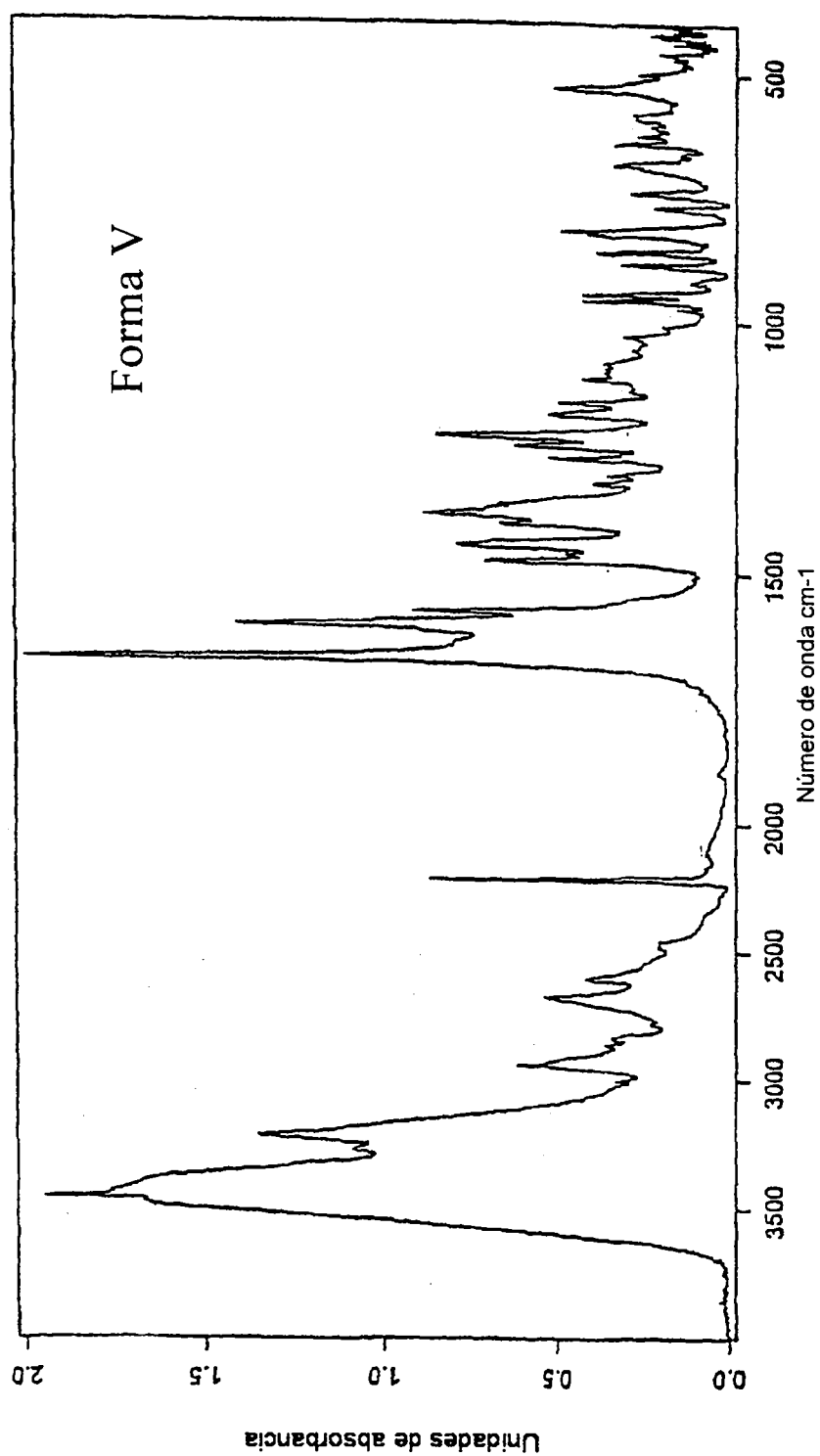


Fig. 7

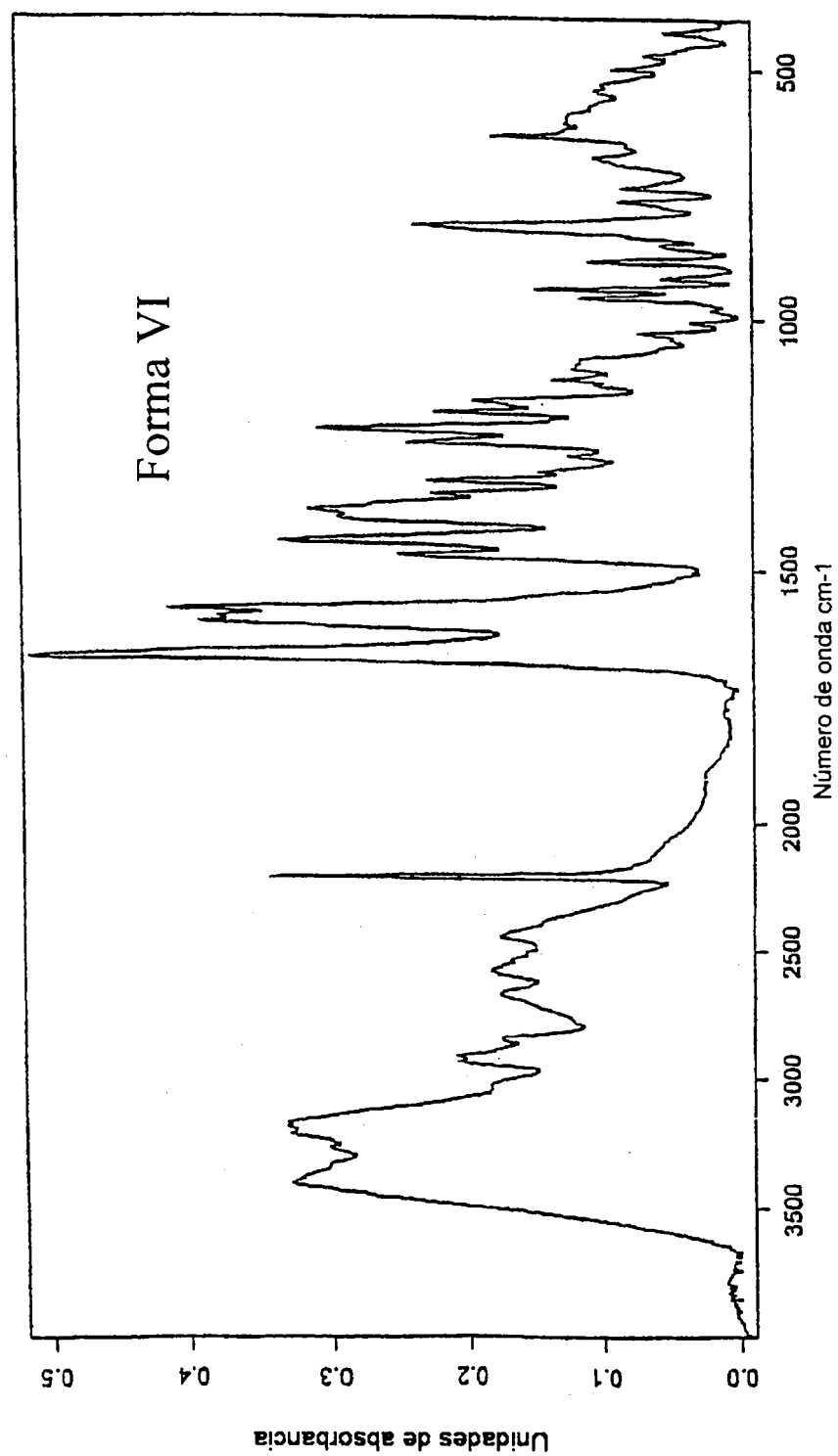


Fig. 8

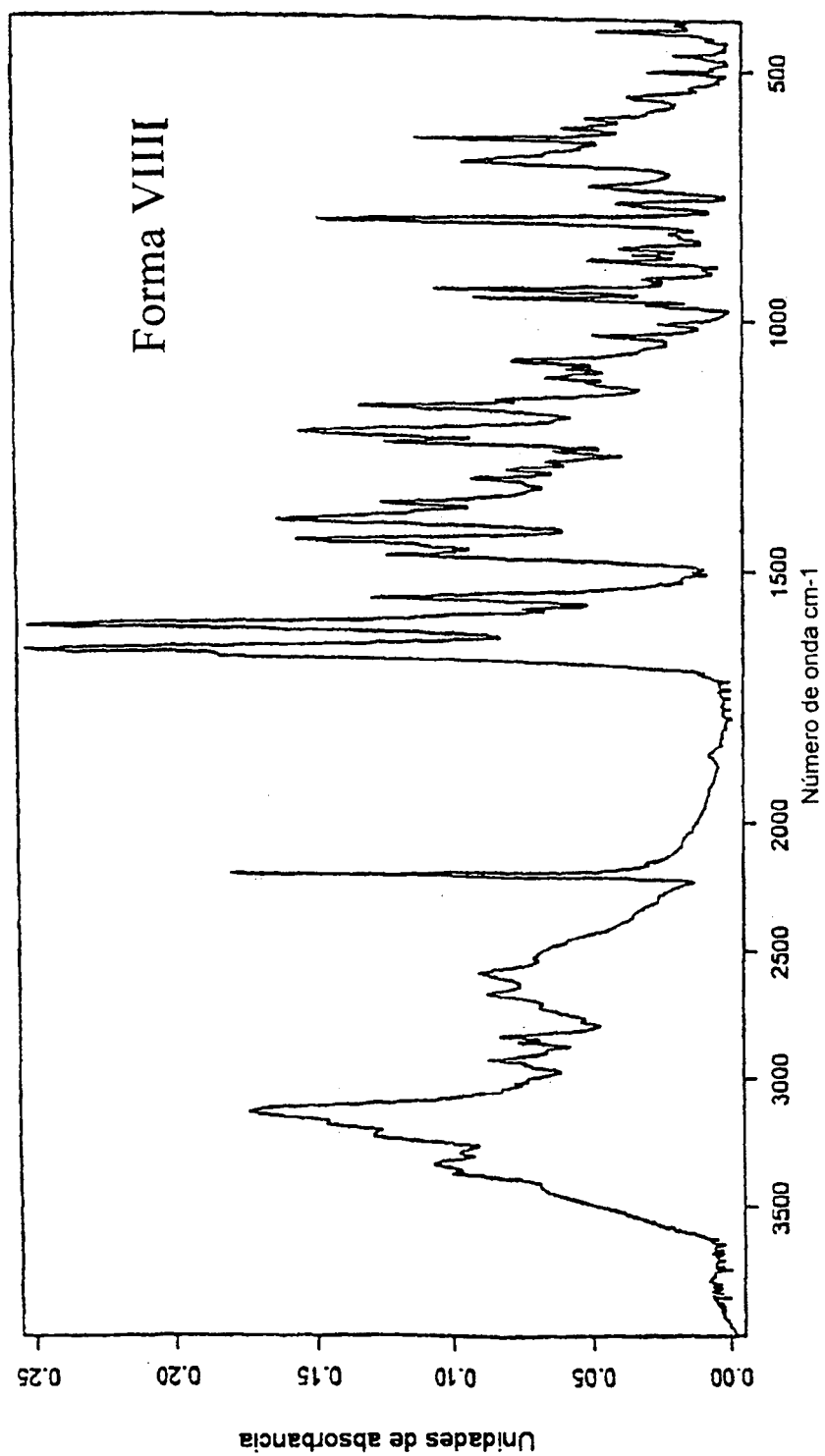


Fig. 9

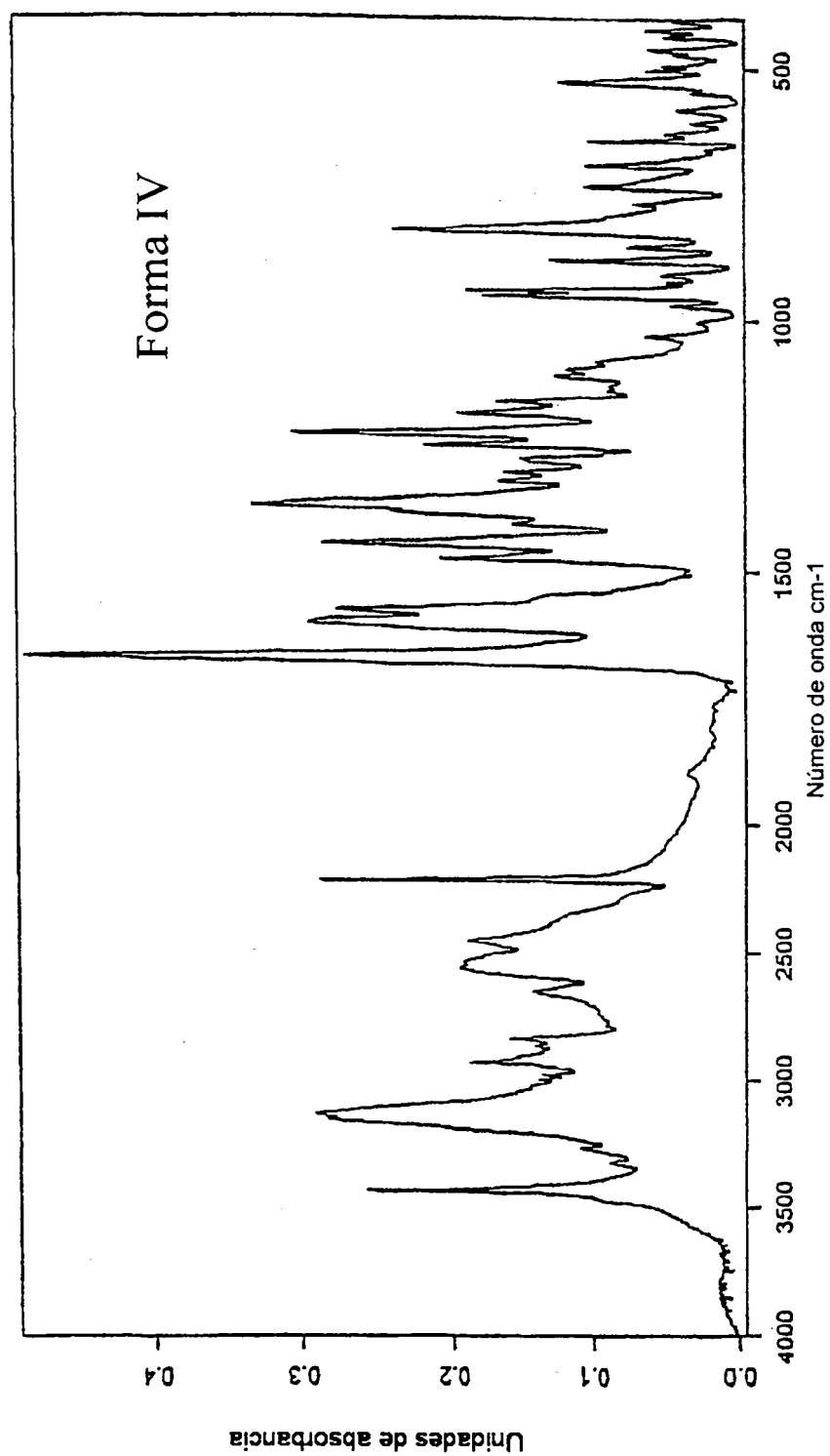


Fig.10

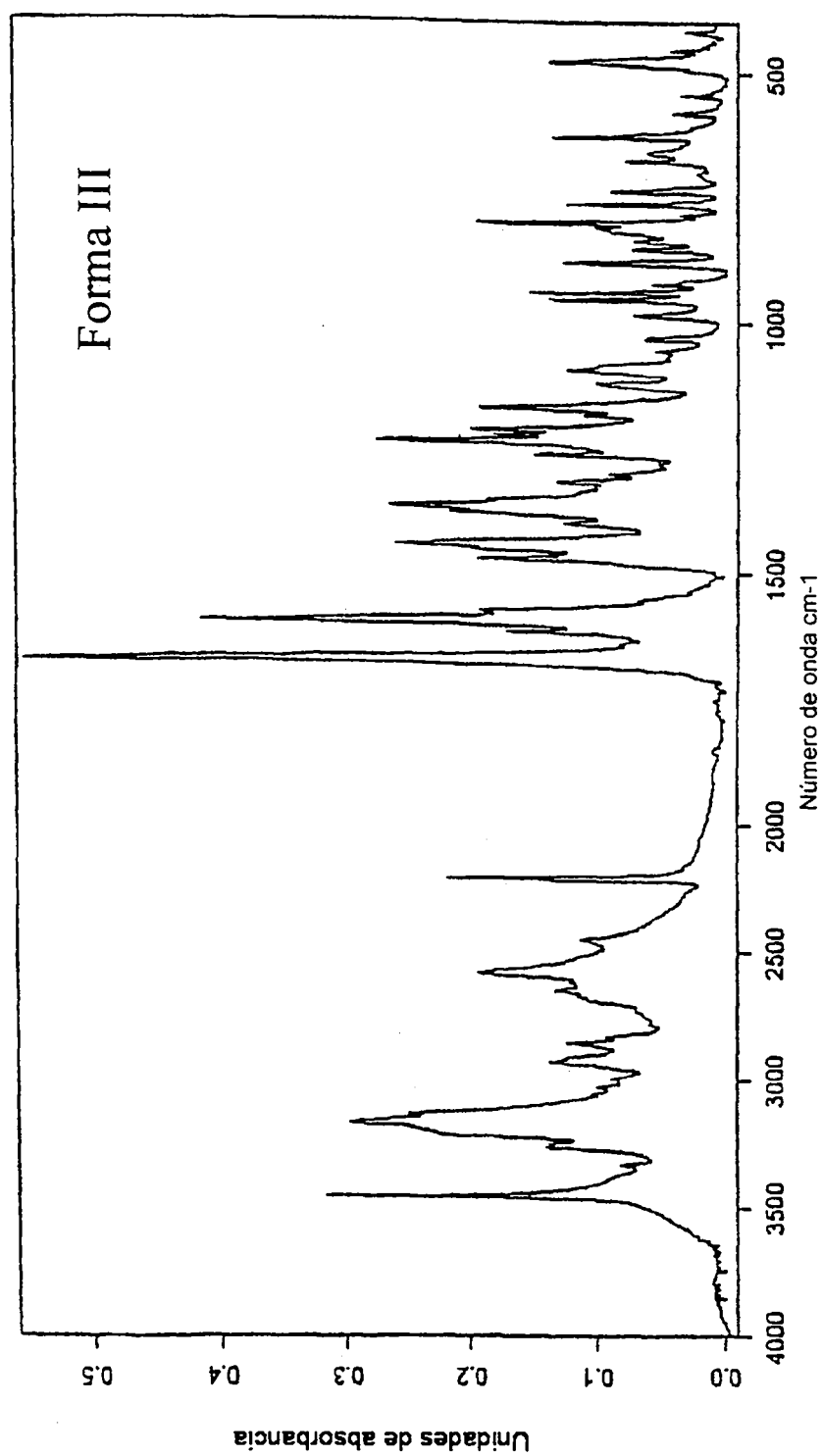


Fig. 11

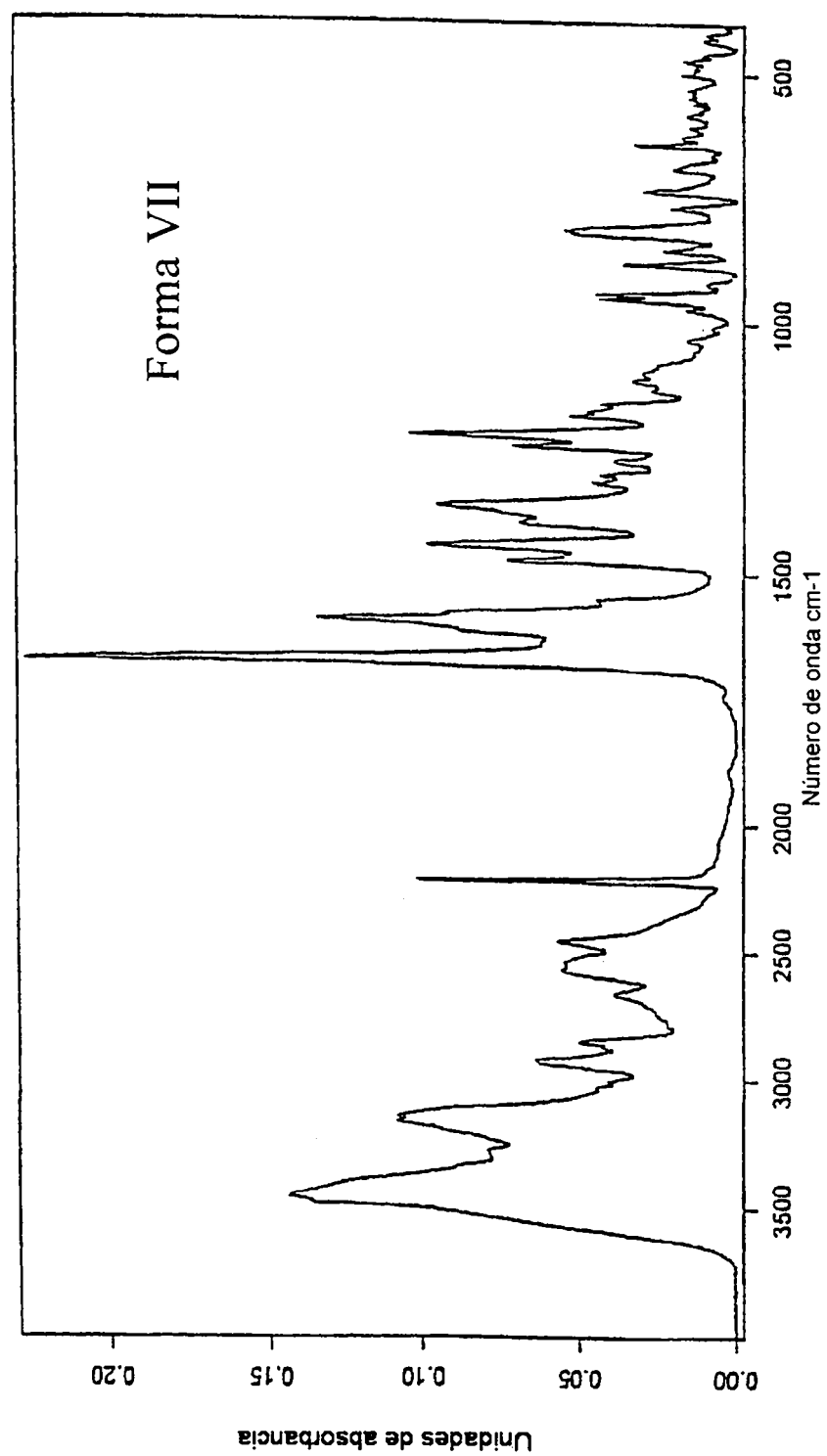


Fig. 12

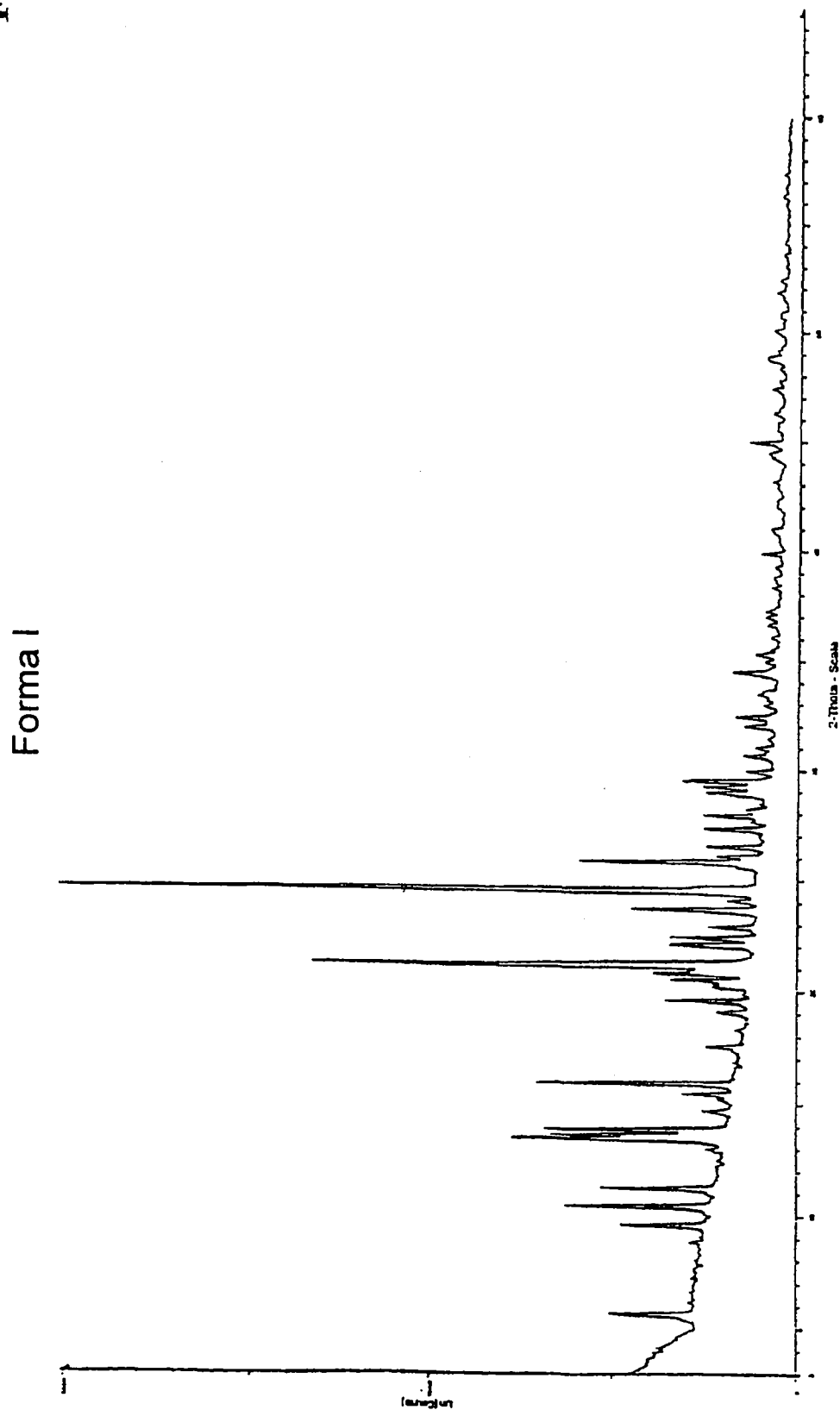


Fig. 13

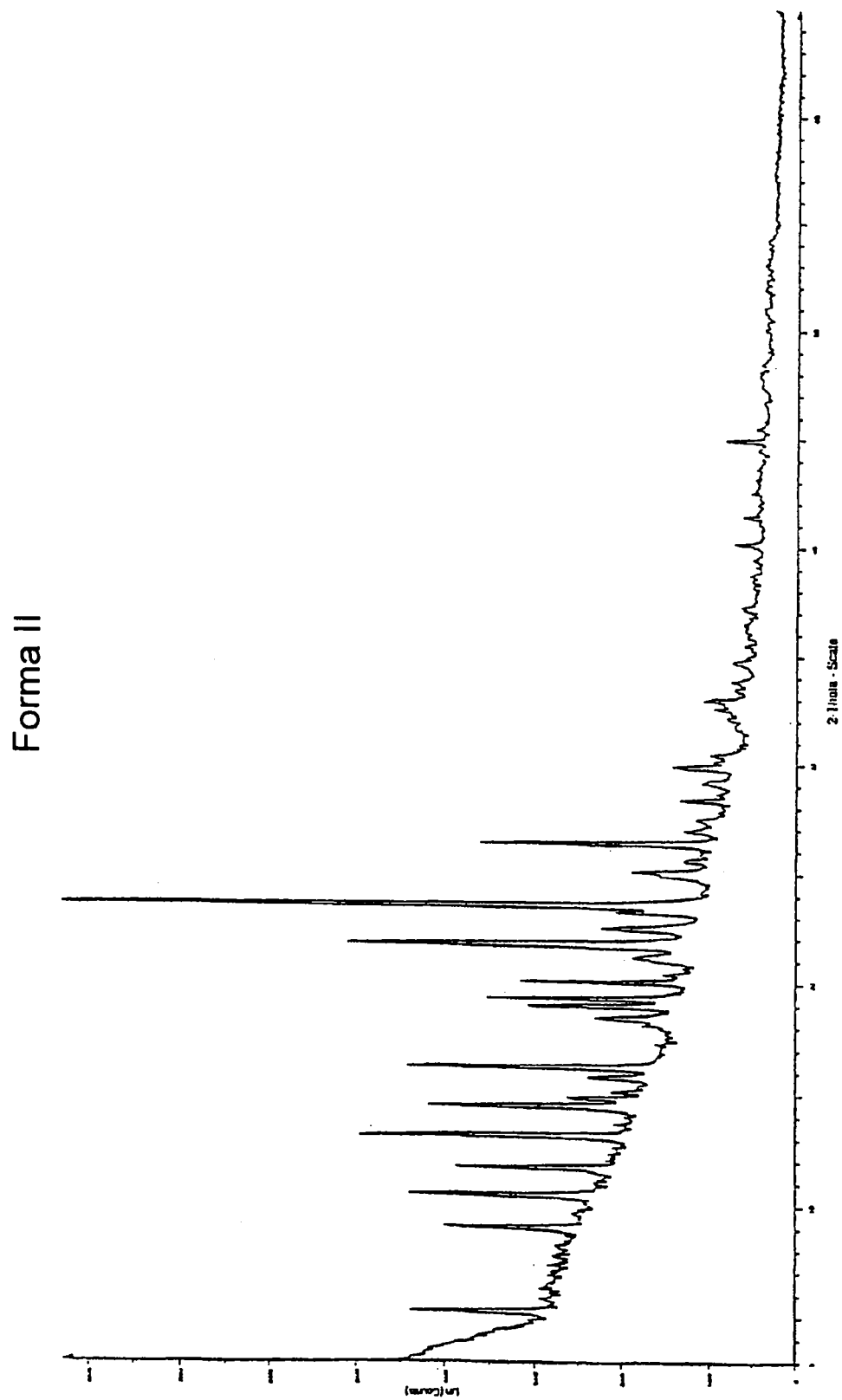


Fig. 14

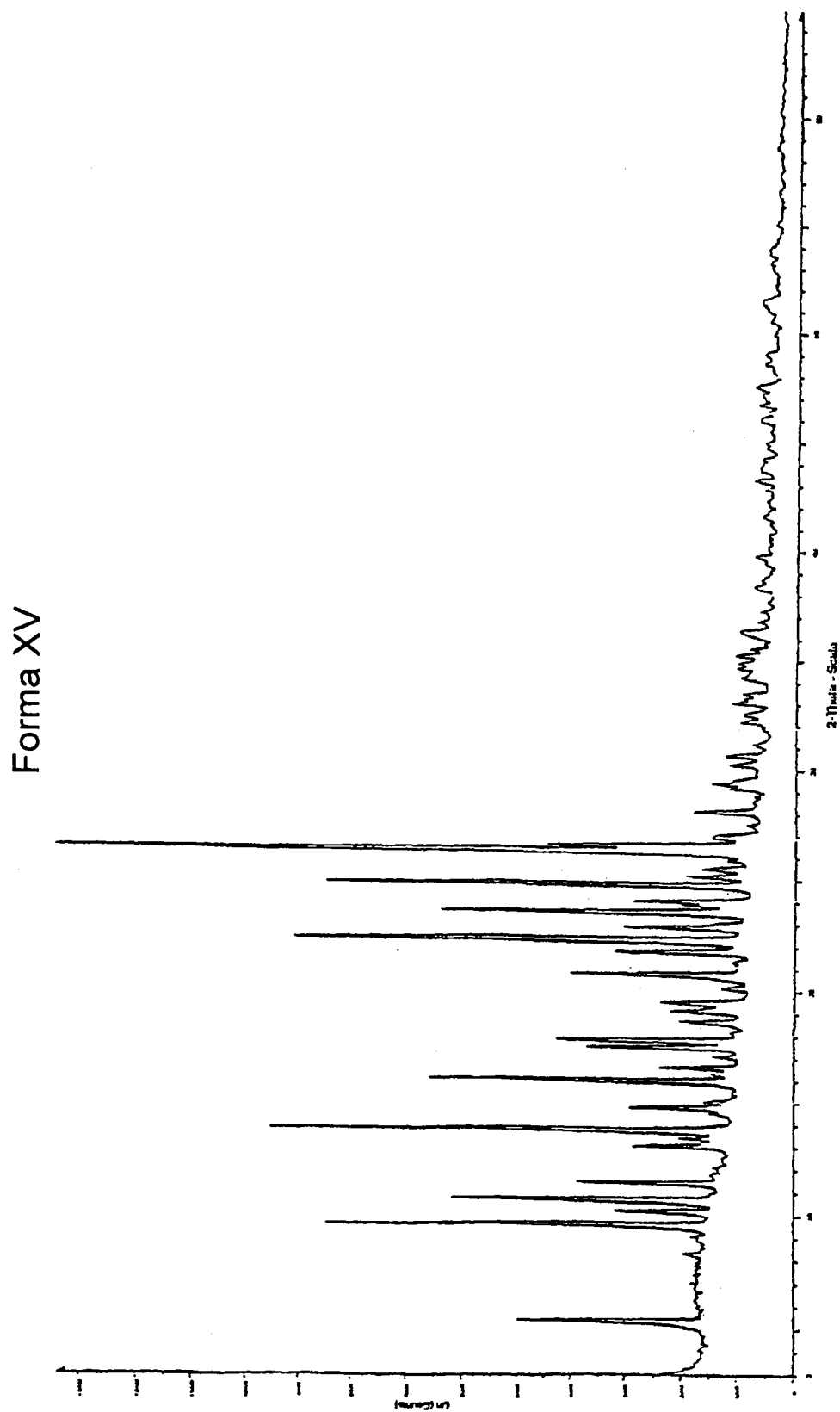


Fig. 15

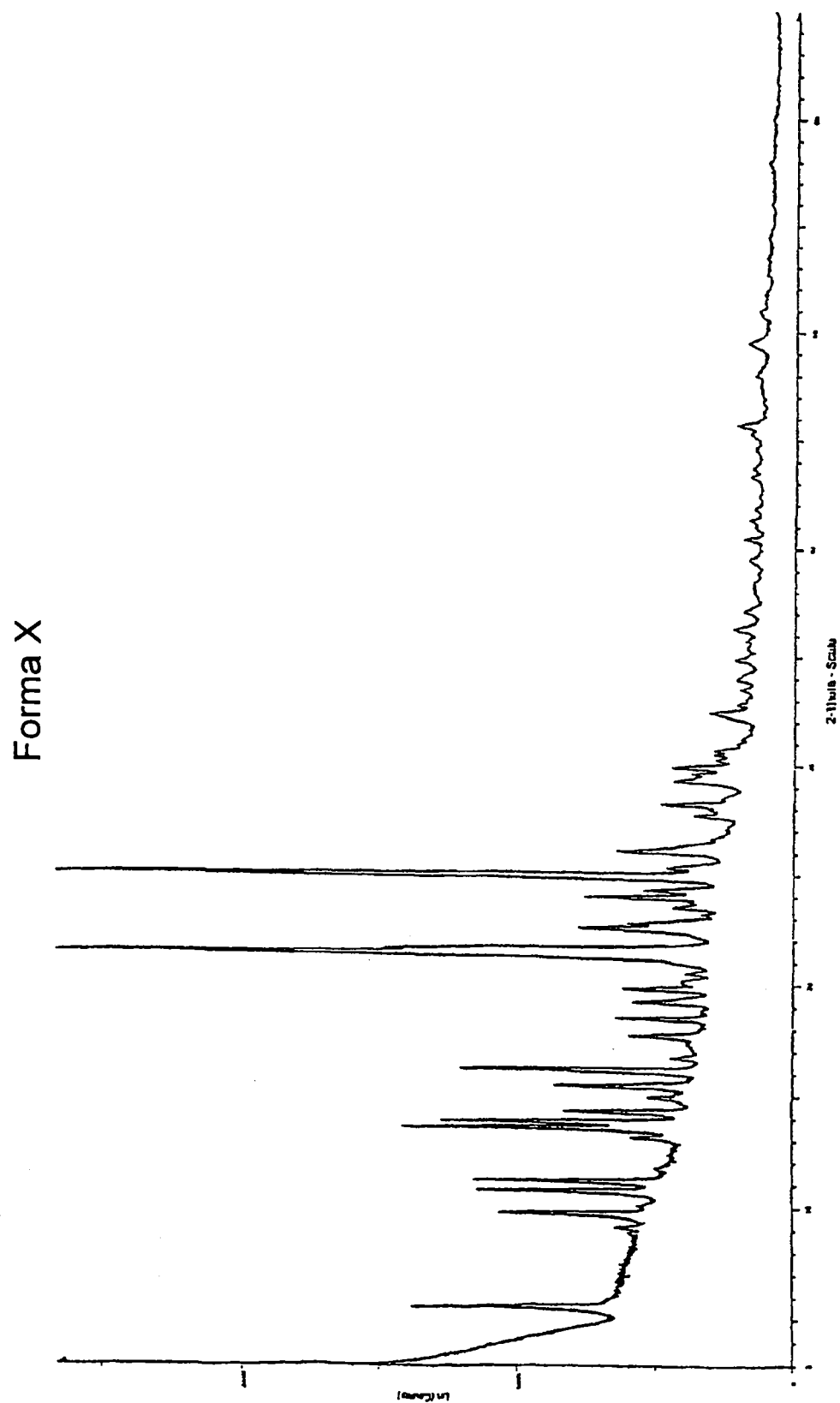


Fig. 16

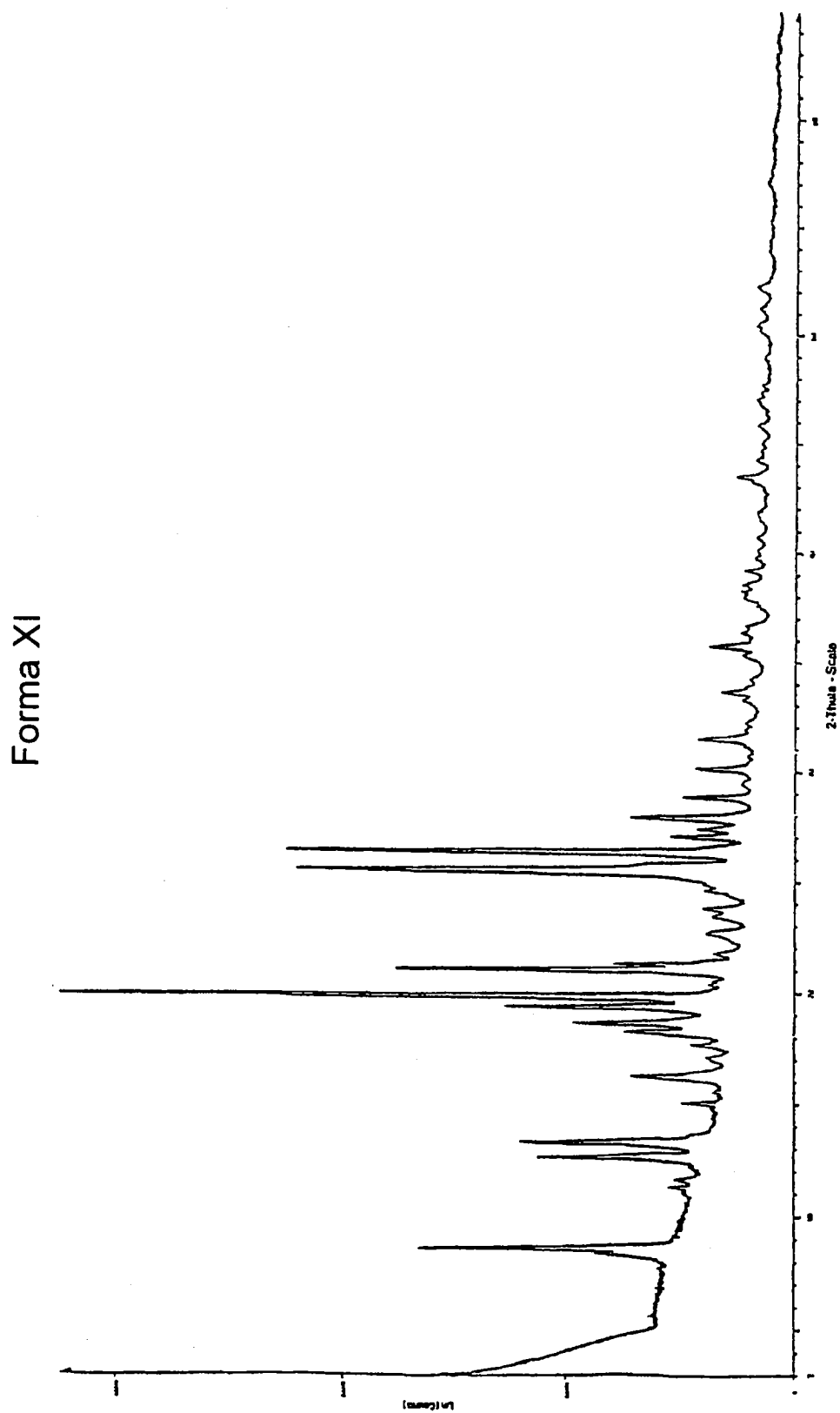


Fig. 17

Forma XIV

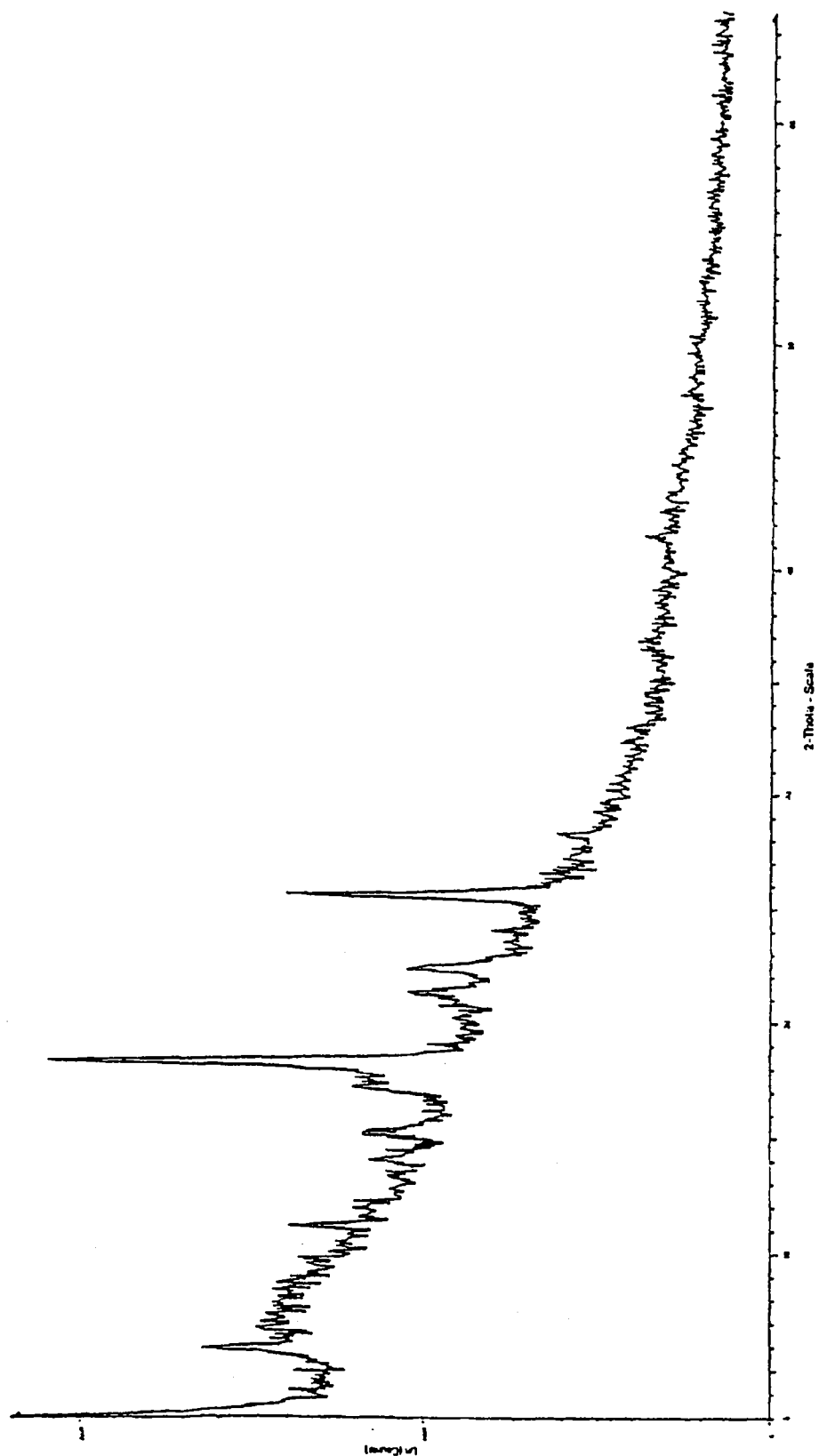


Fig. 18

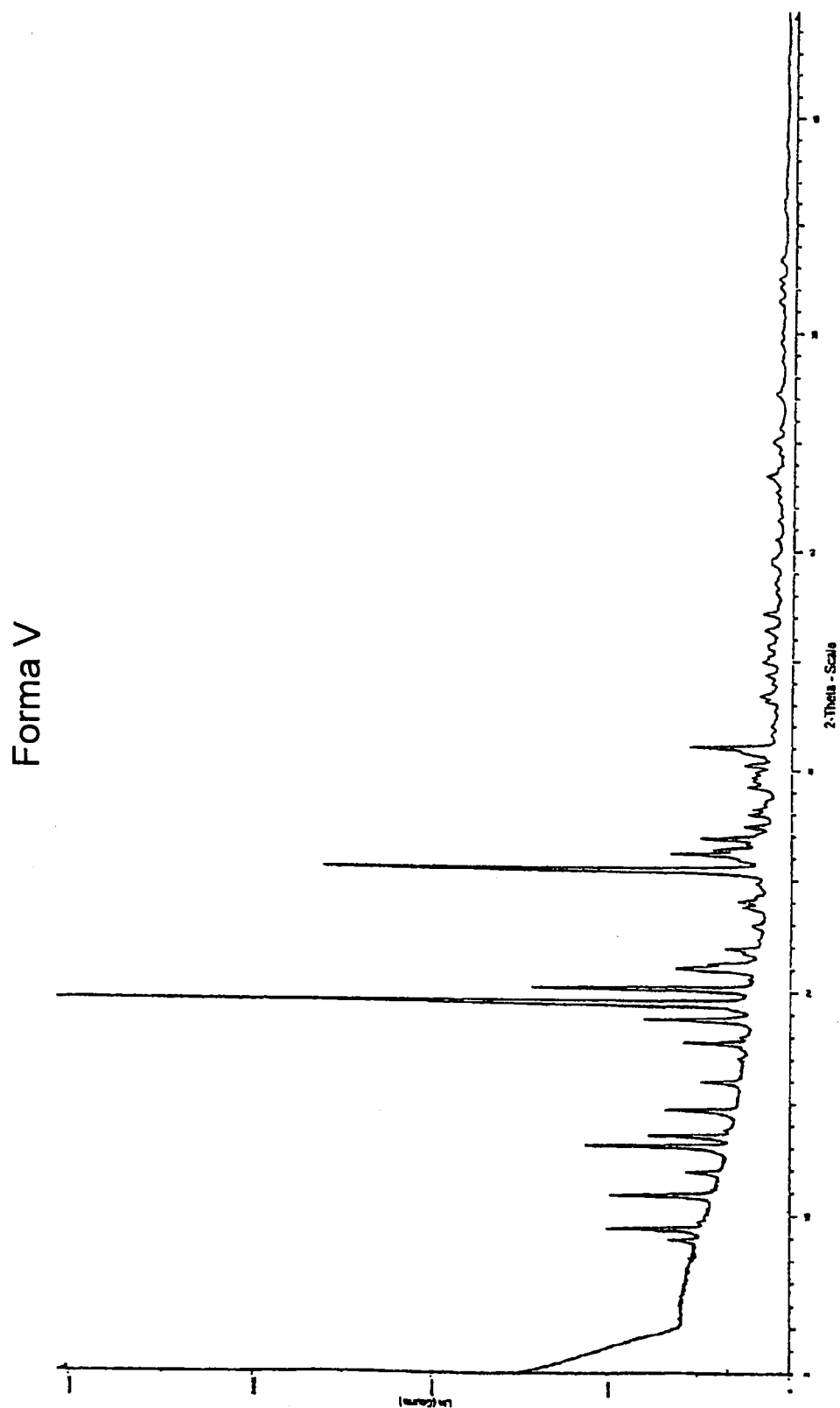


Fig. 19

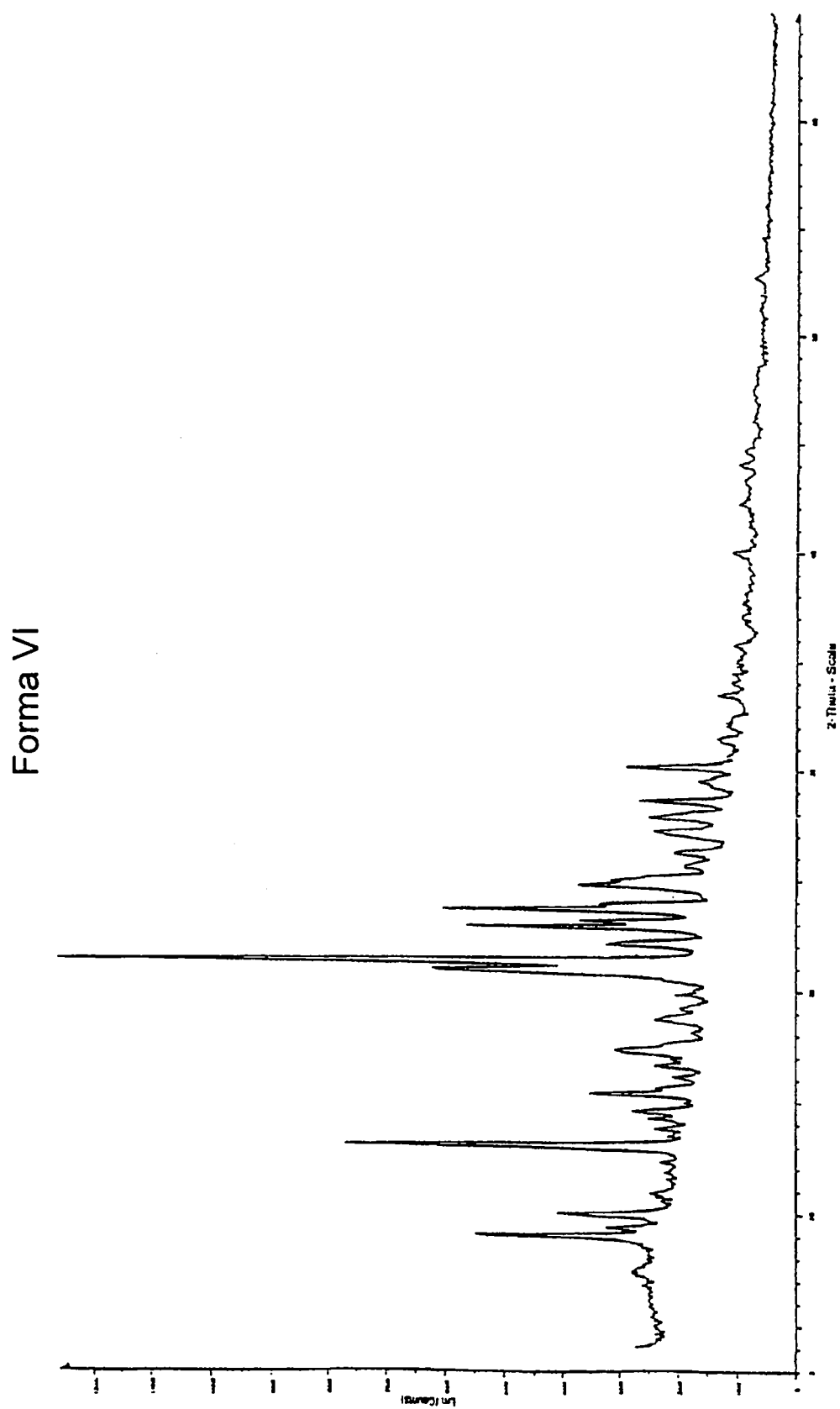


Fig. 21

Forma IV

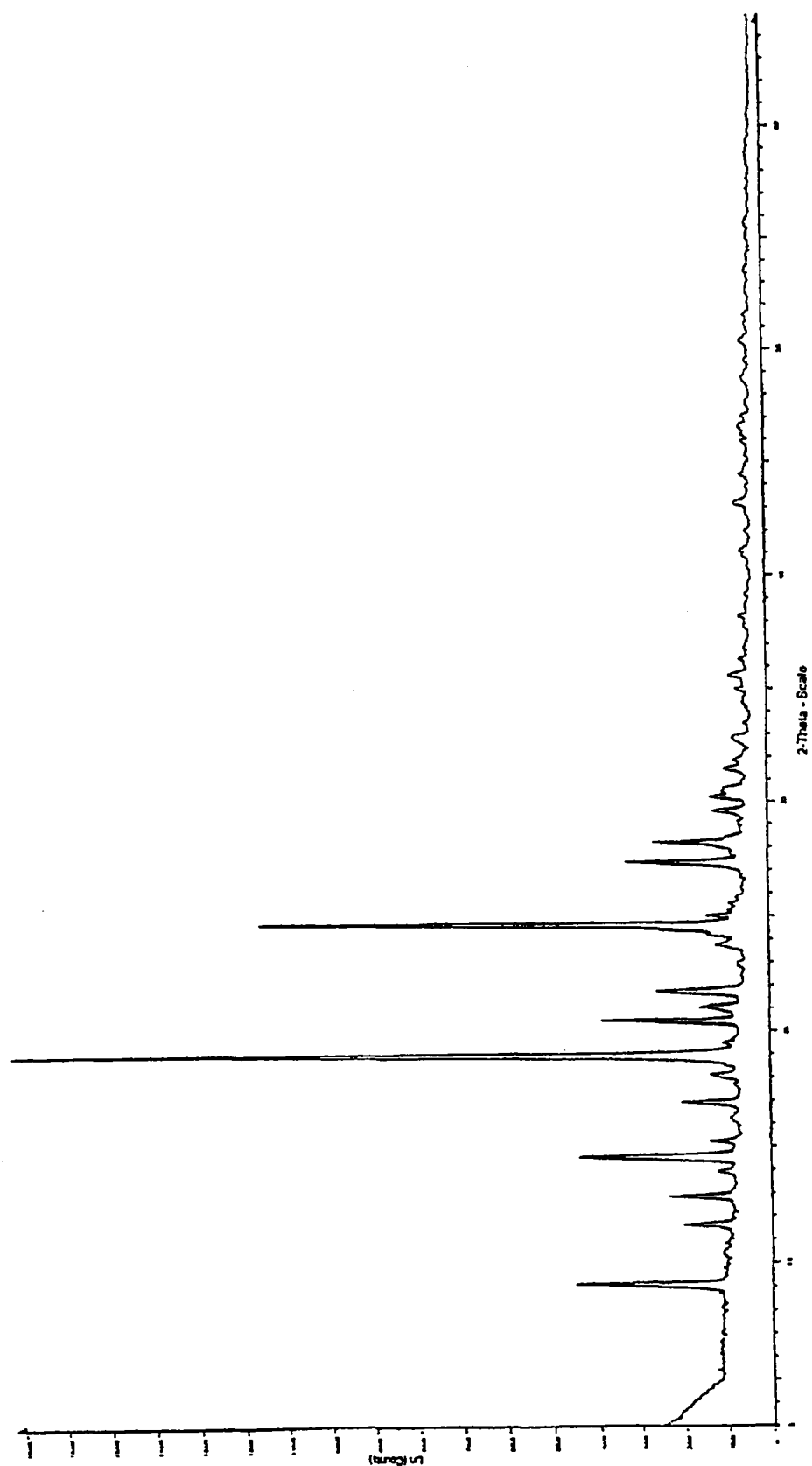


Fig. 22

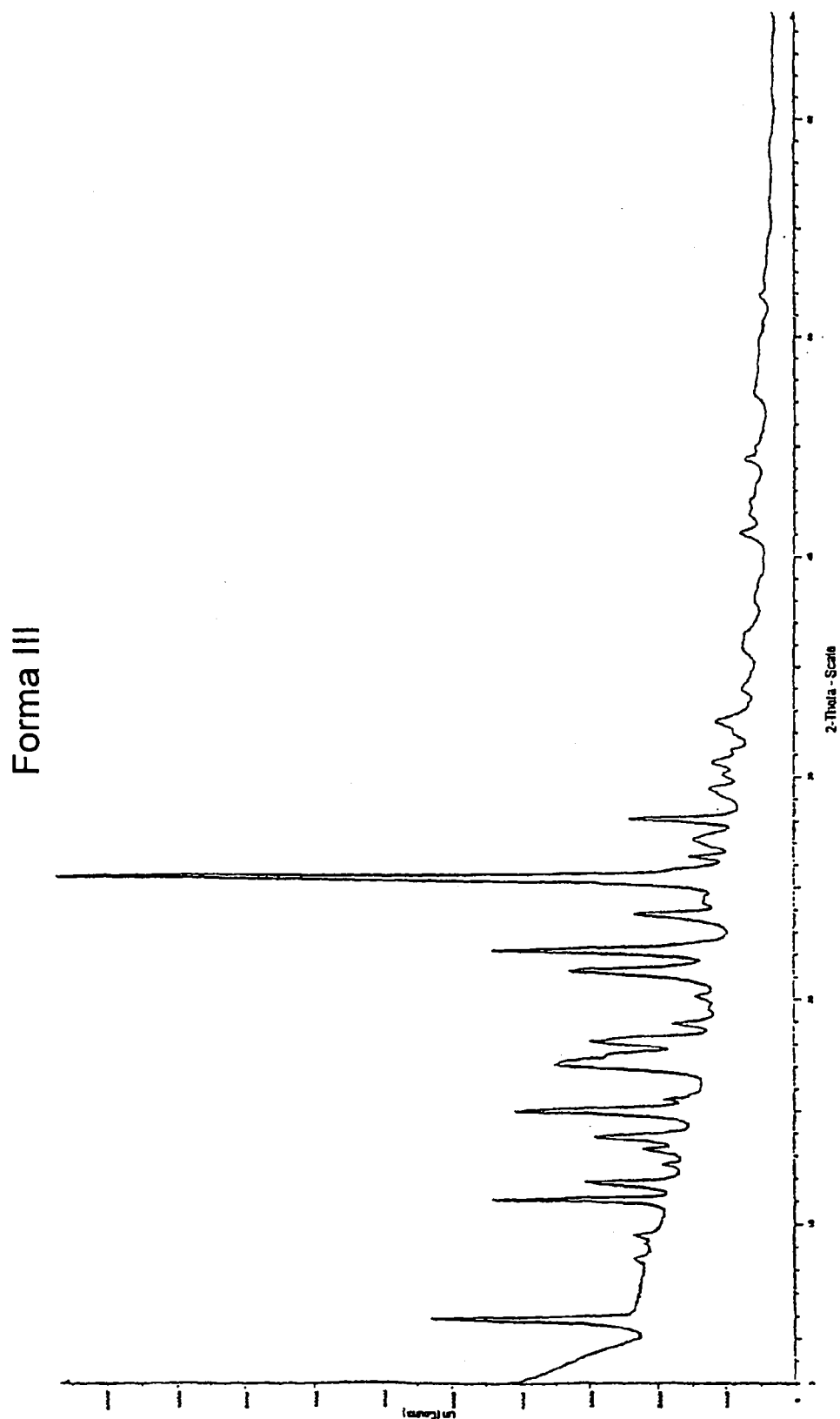


Fig. 23

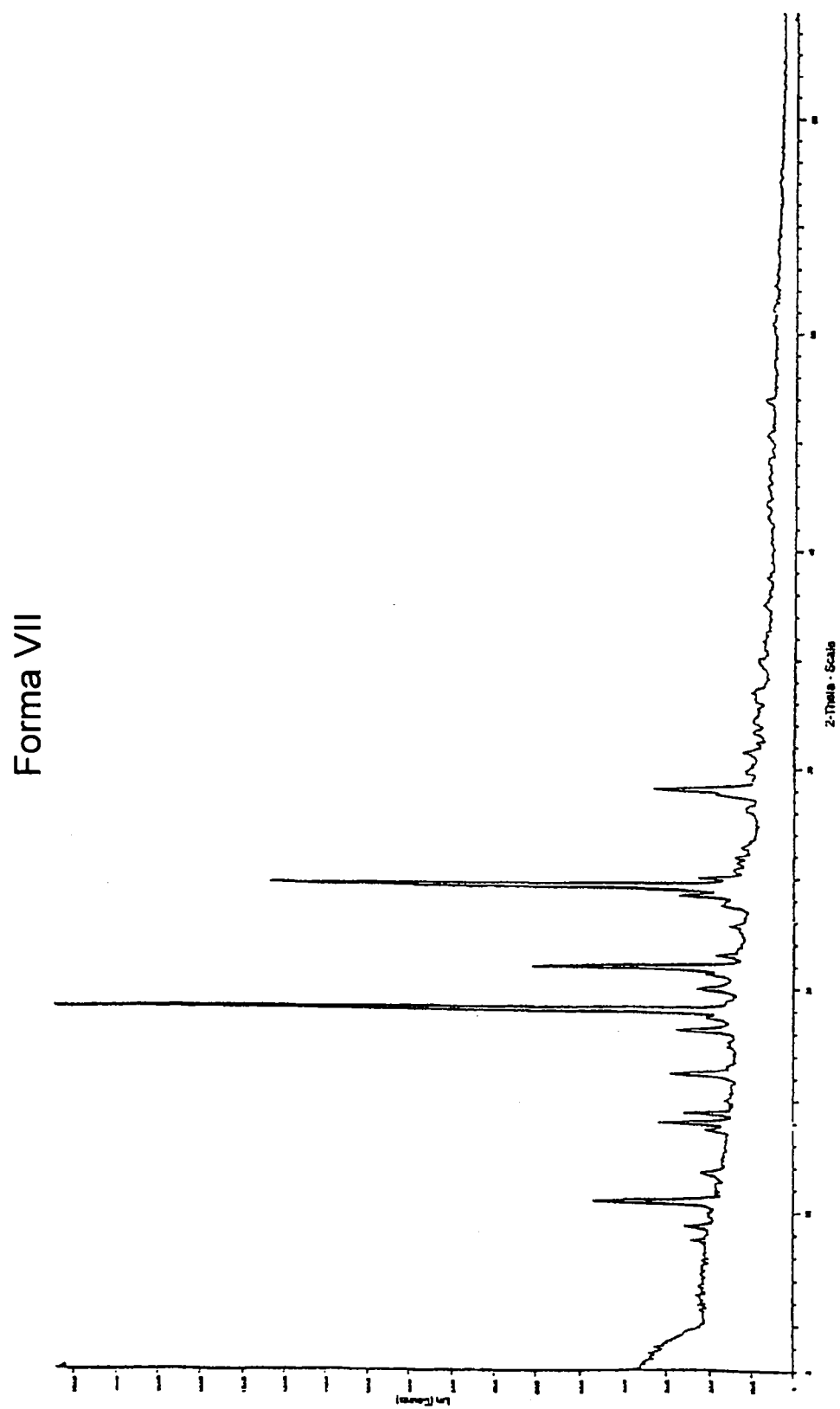


Fig. 24

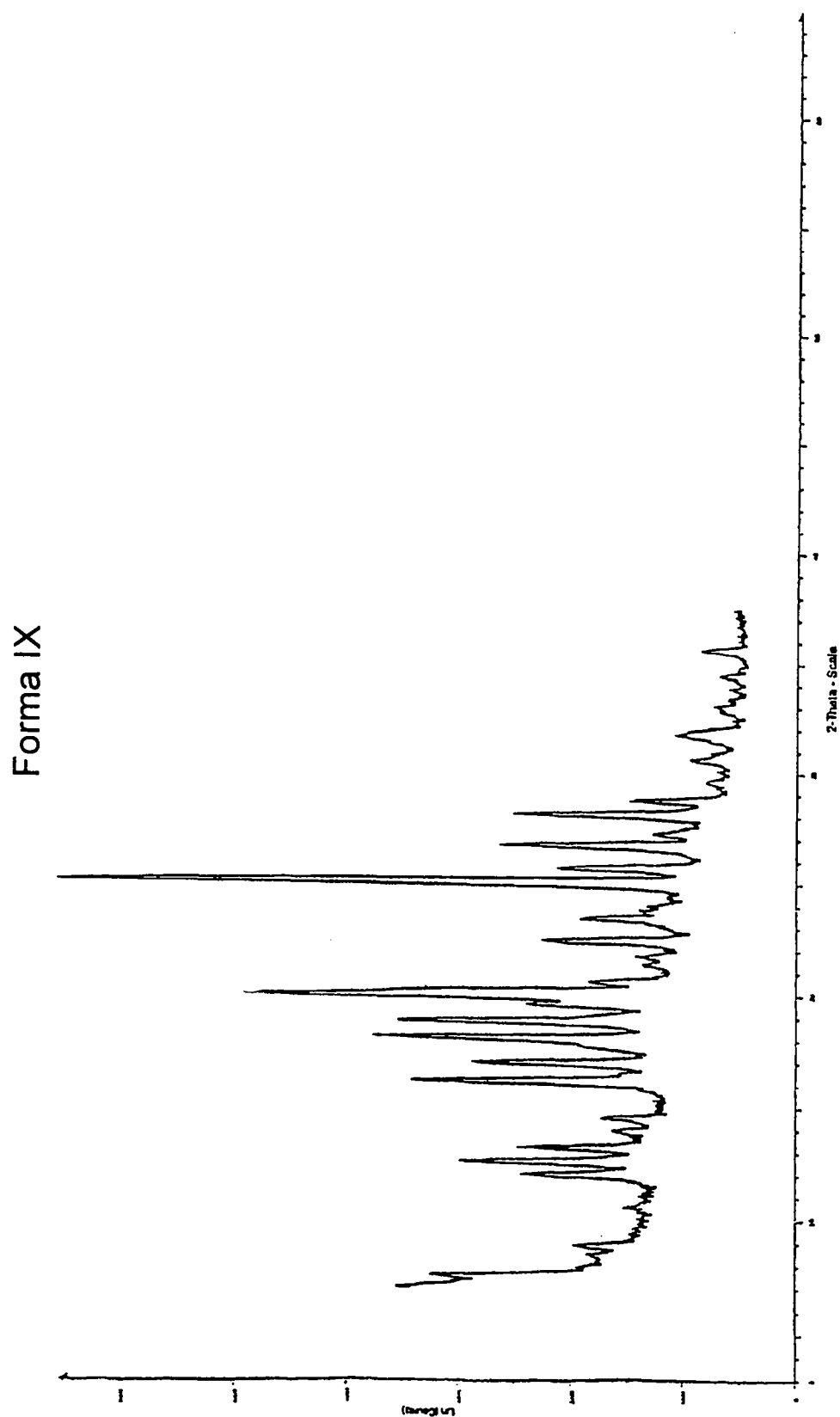


Fig. 25

Forma XIII

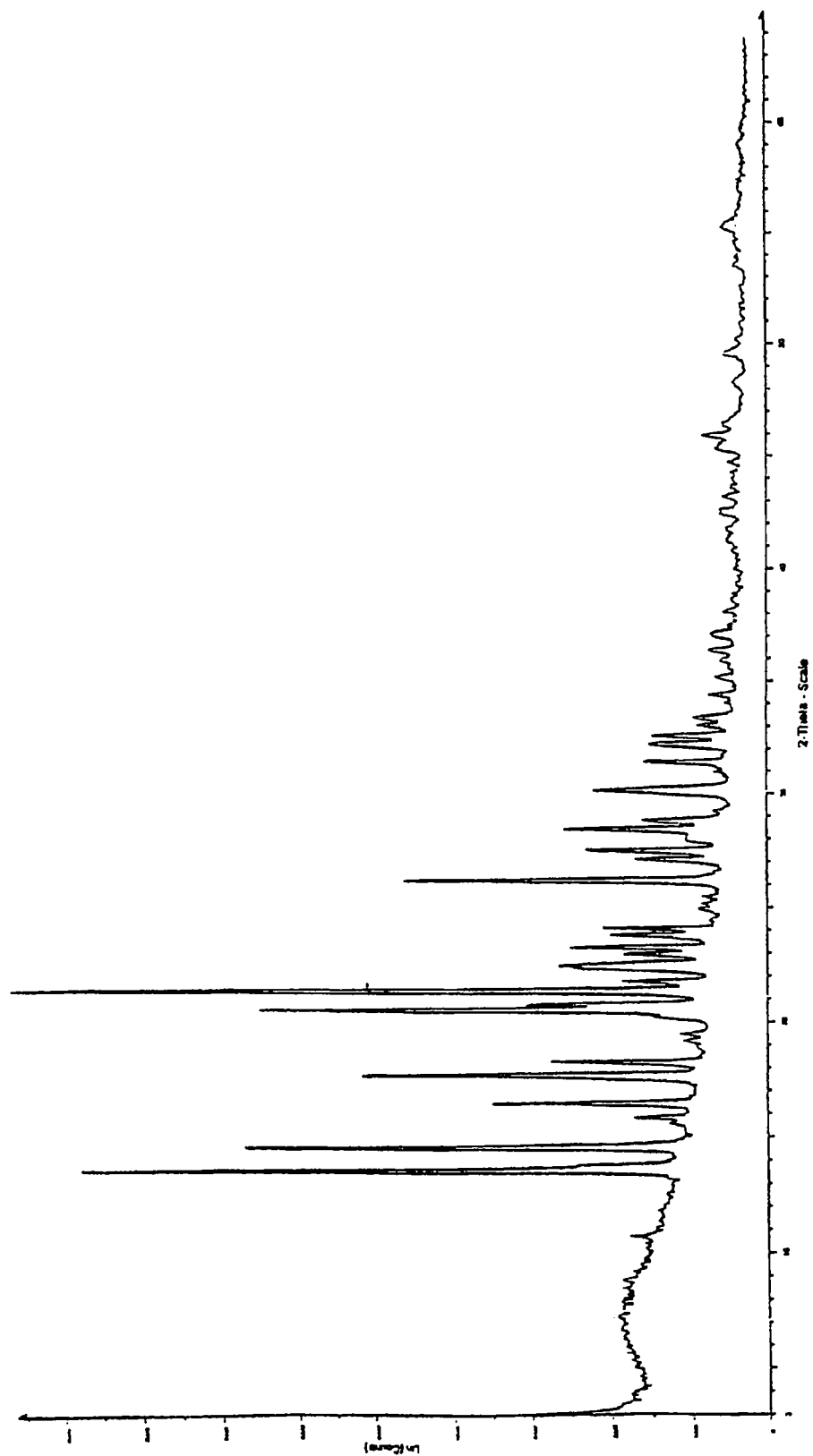


Fig. 26

Forma XVI

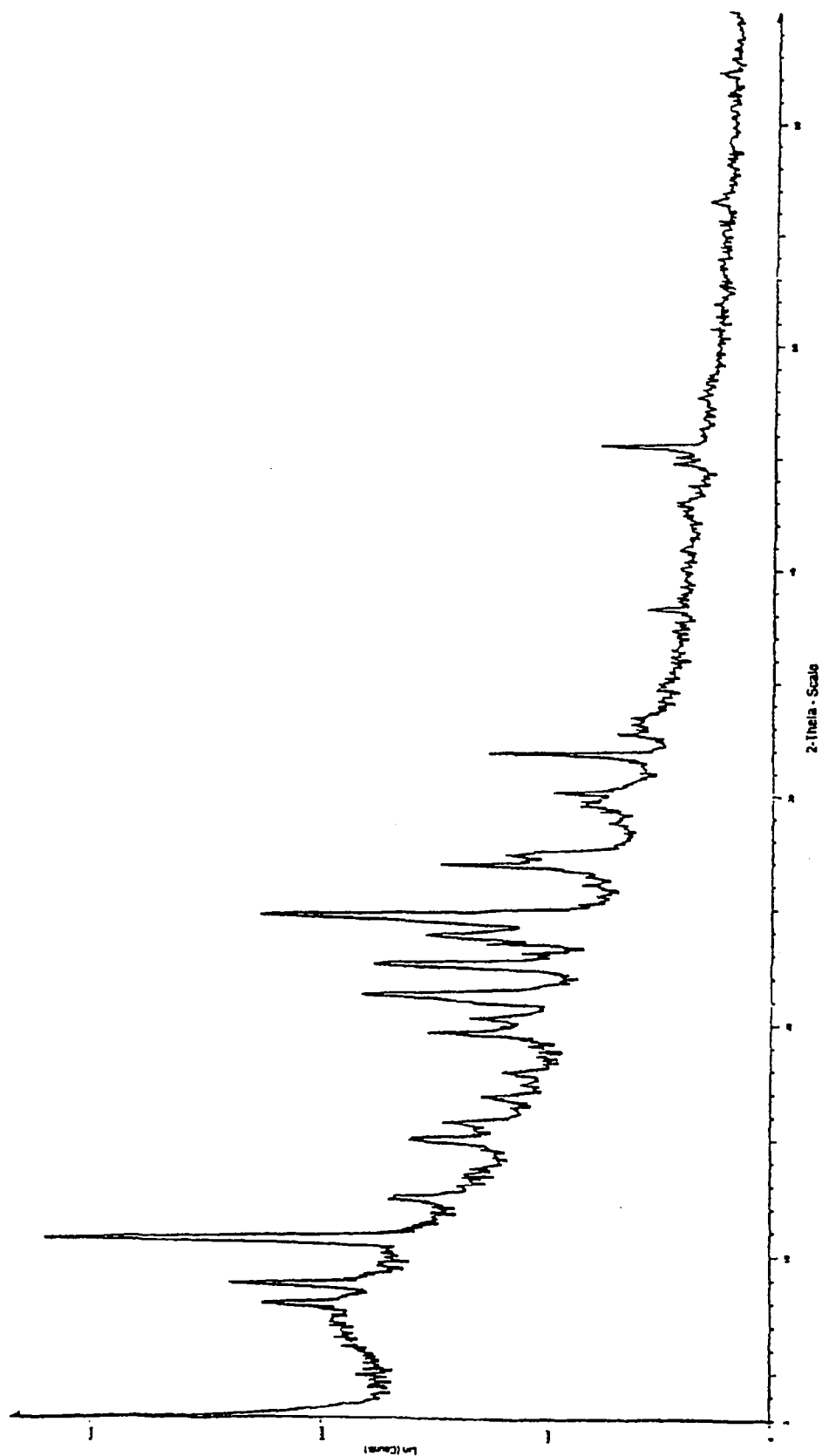


Fig. 27

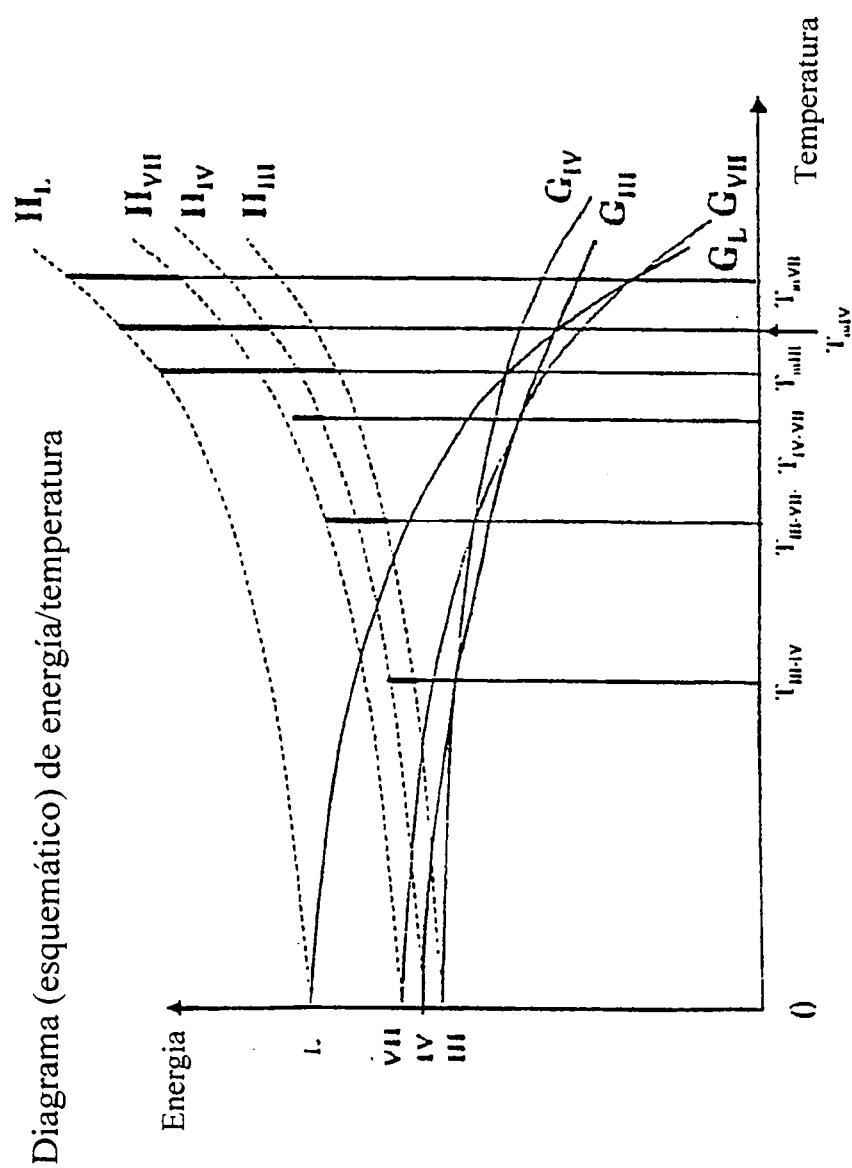
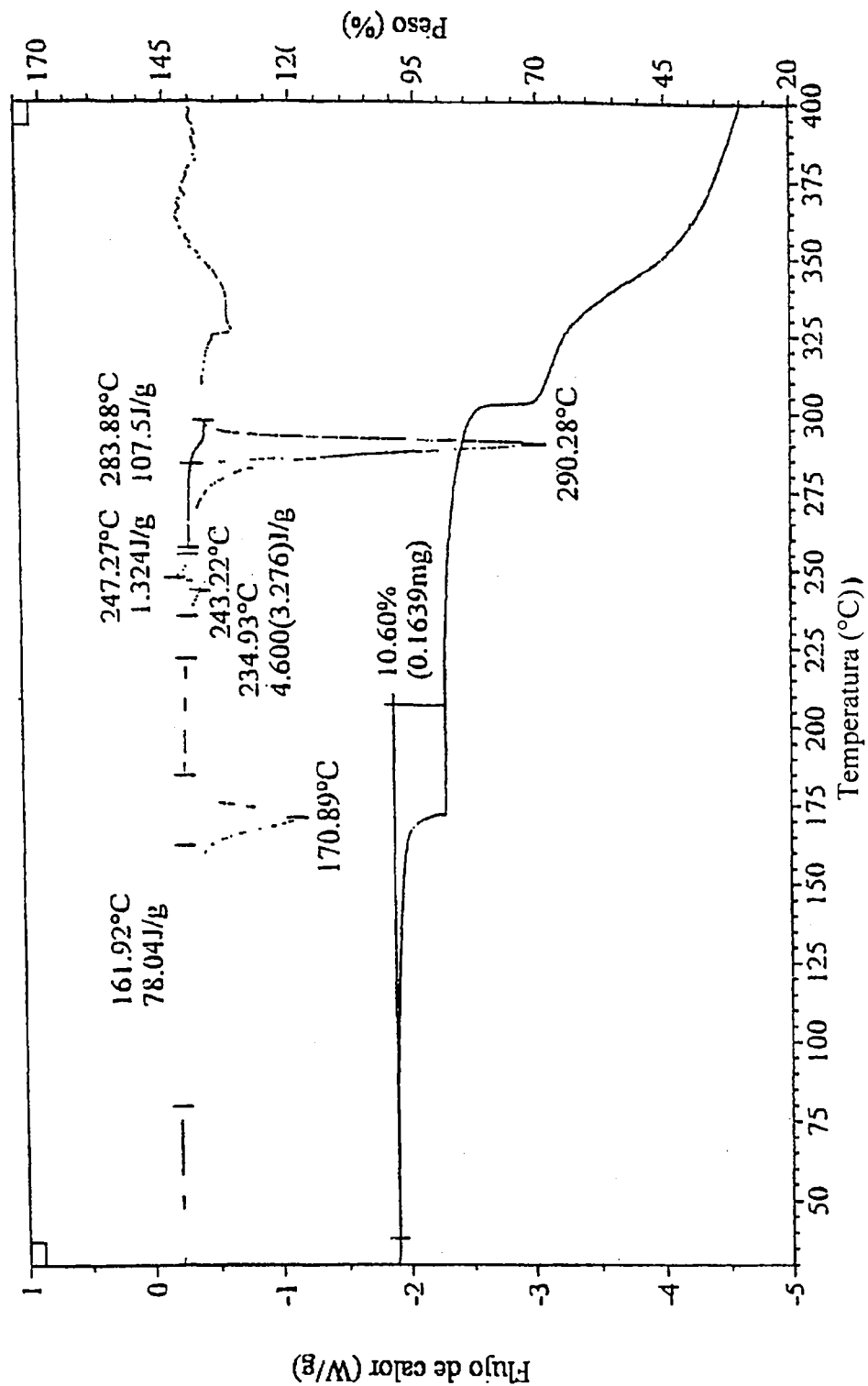
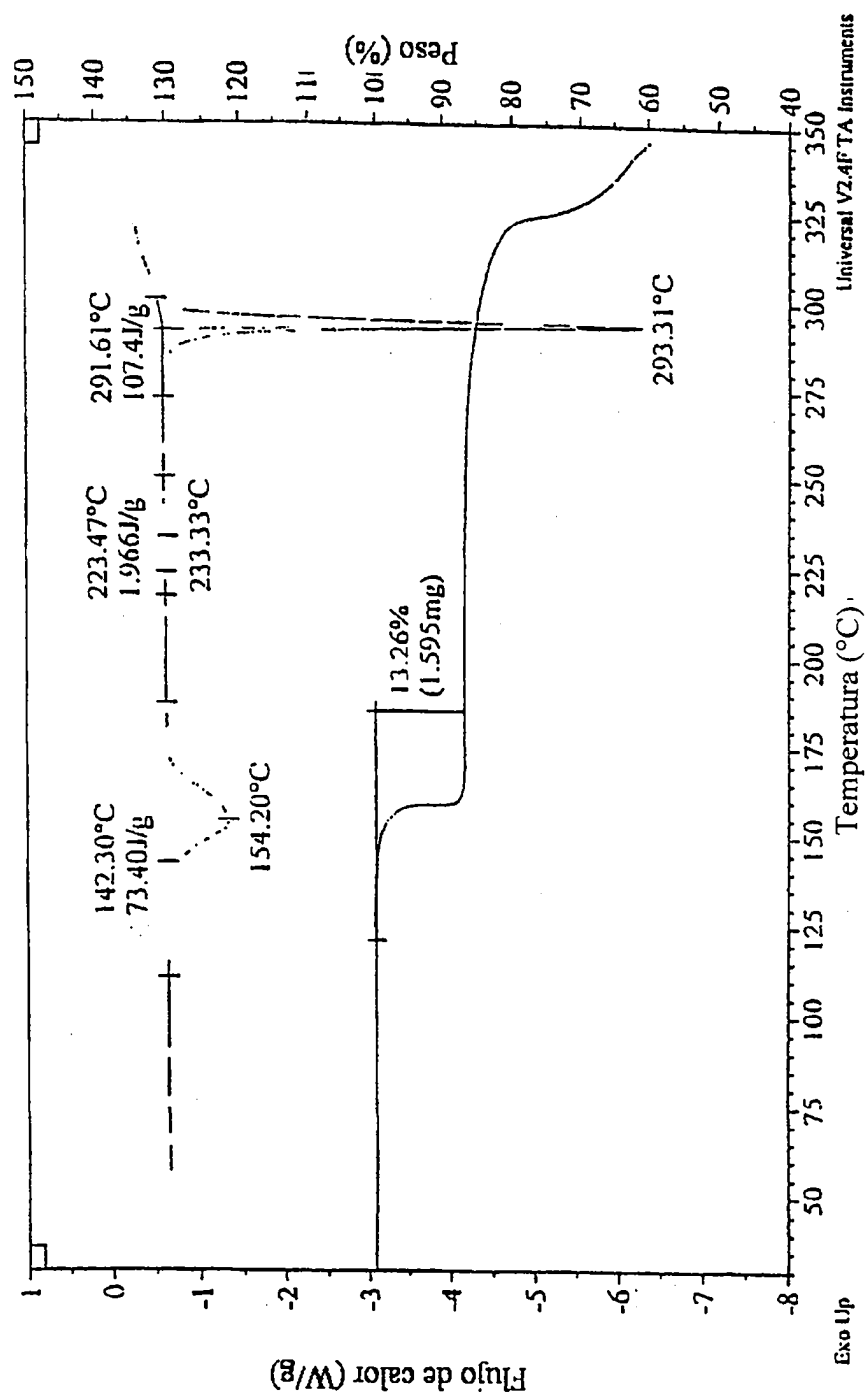


Fig. 28



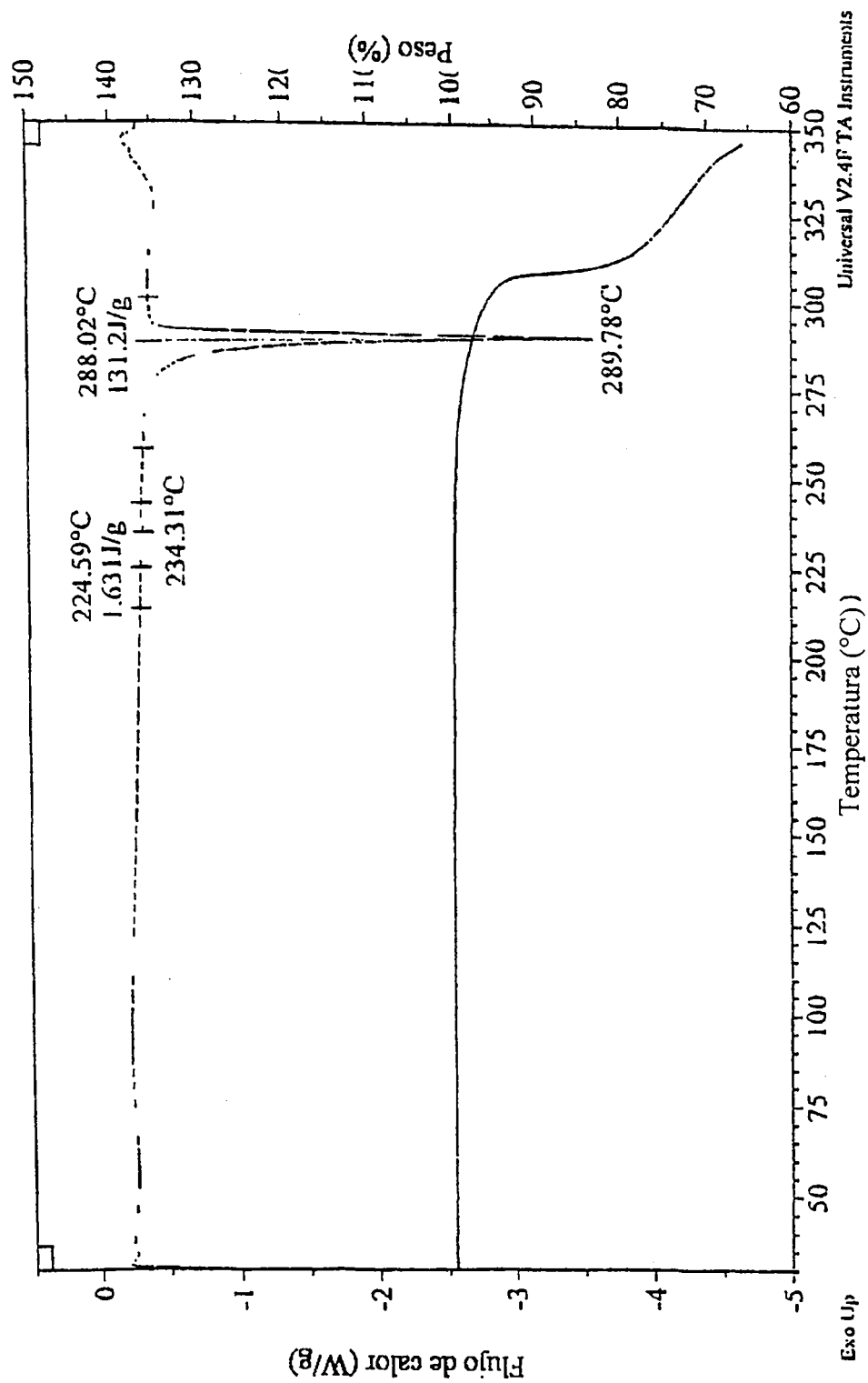
EMD 68843 Forma I (solvato con acetona)

Fig. 29



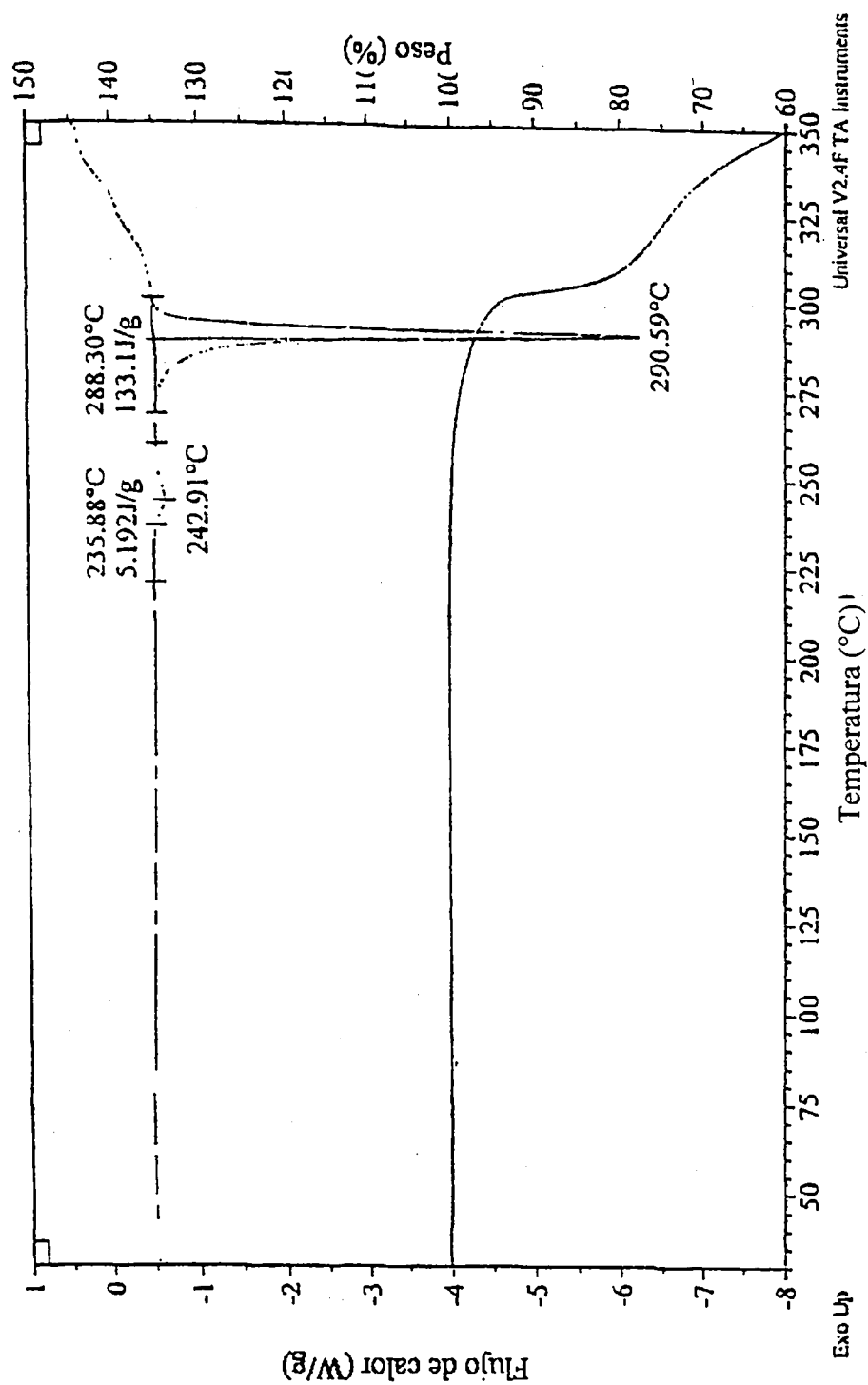
EMD 68843 Forma II (solvato con THF)

Fig. 30



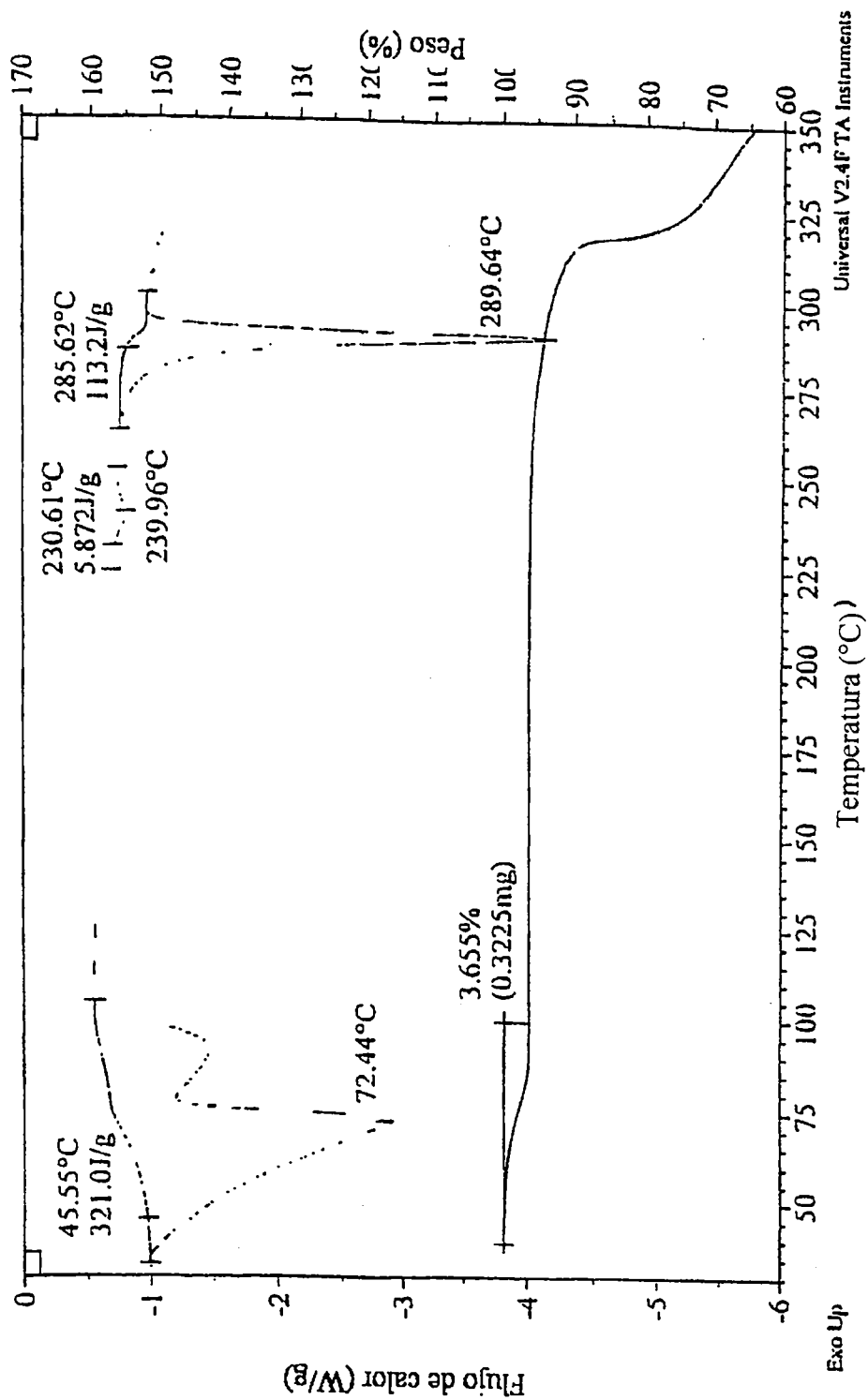
EMD 68843 Forma III

Fig. 31



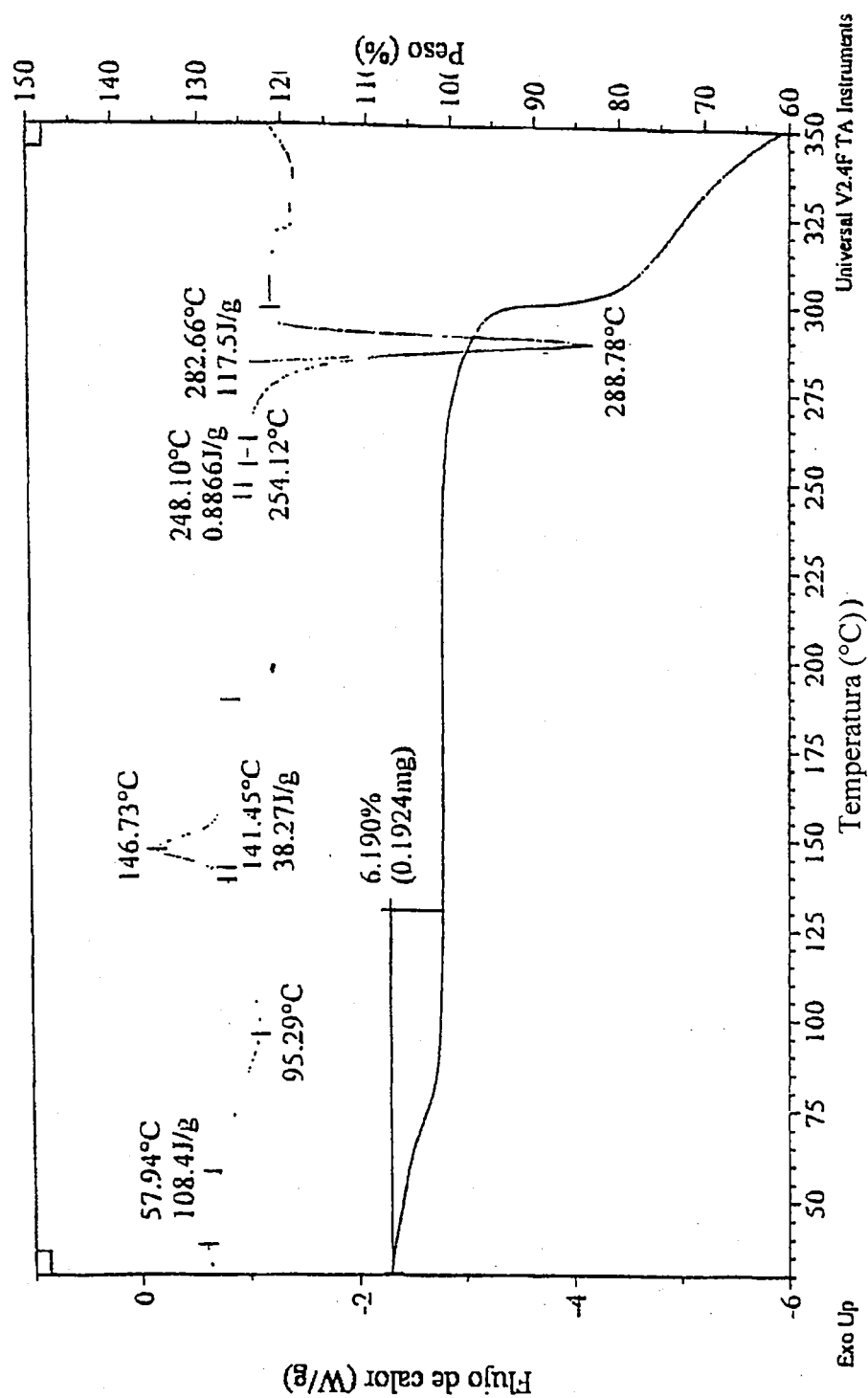
EMD 68843 Forma IV

Fig. 32



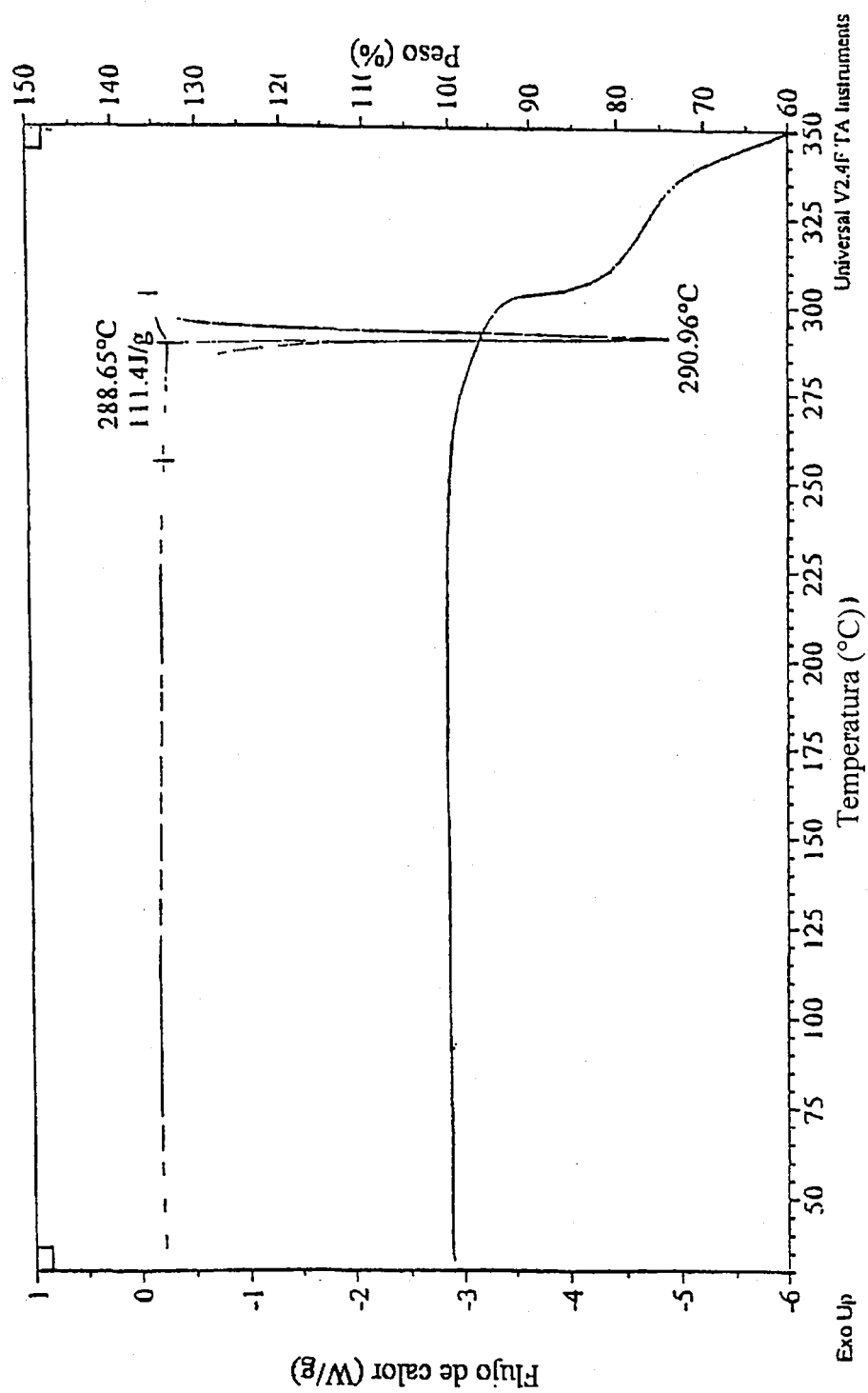
EMD 68843 Forma V (monohidrato)

Fig. 33



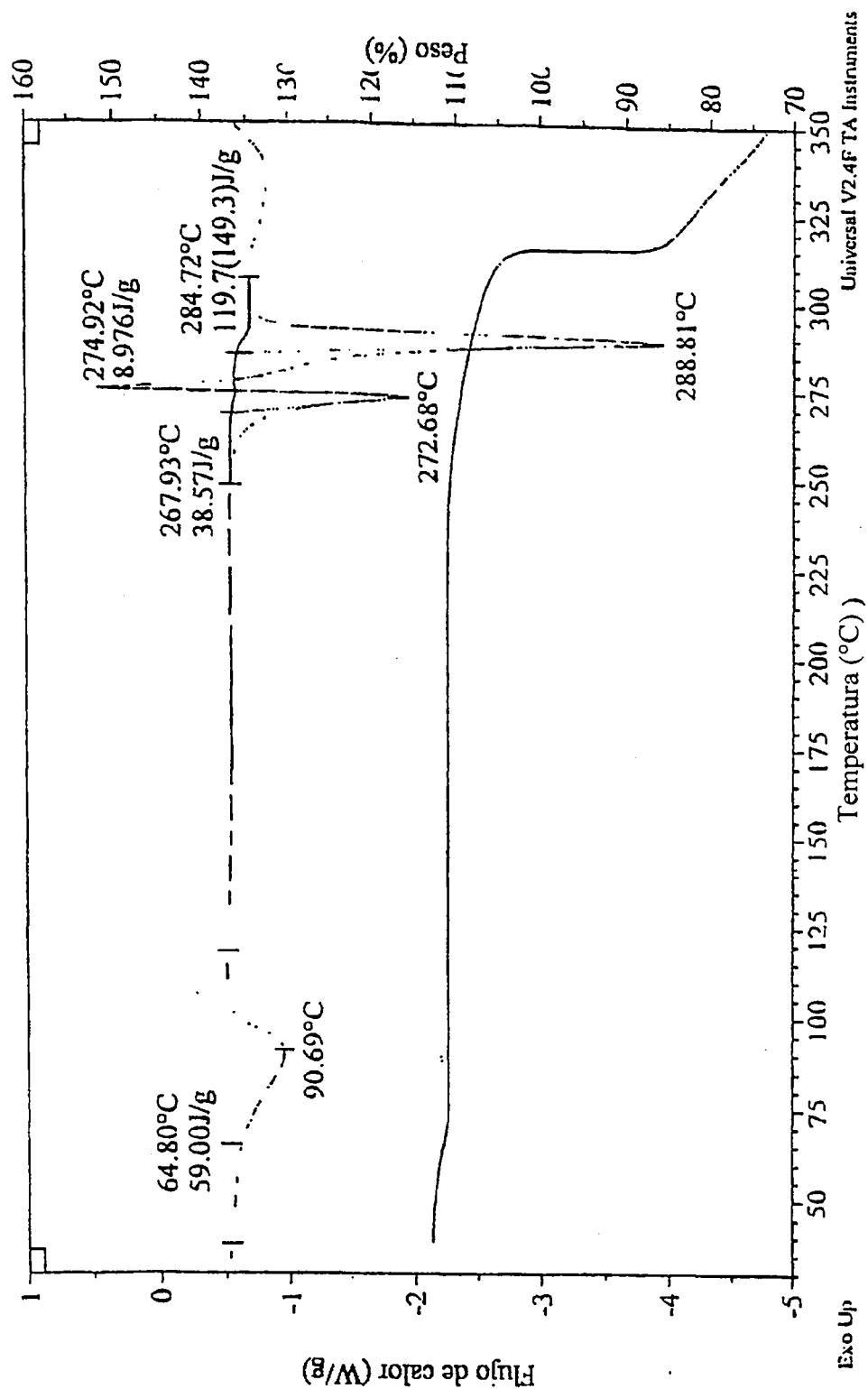
EMD 68843 Forma VI (hidrato 1,75)

Fig. 34



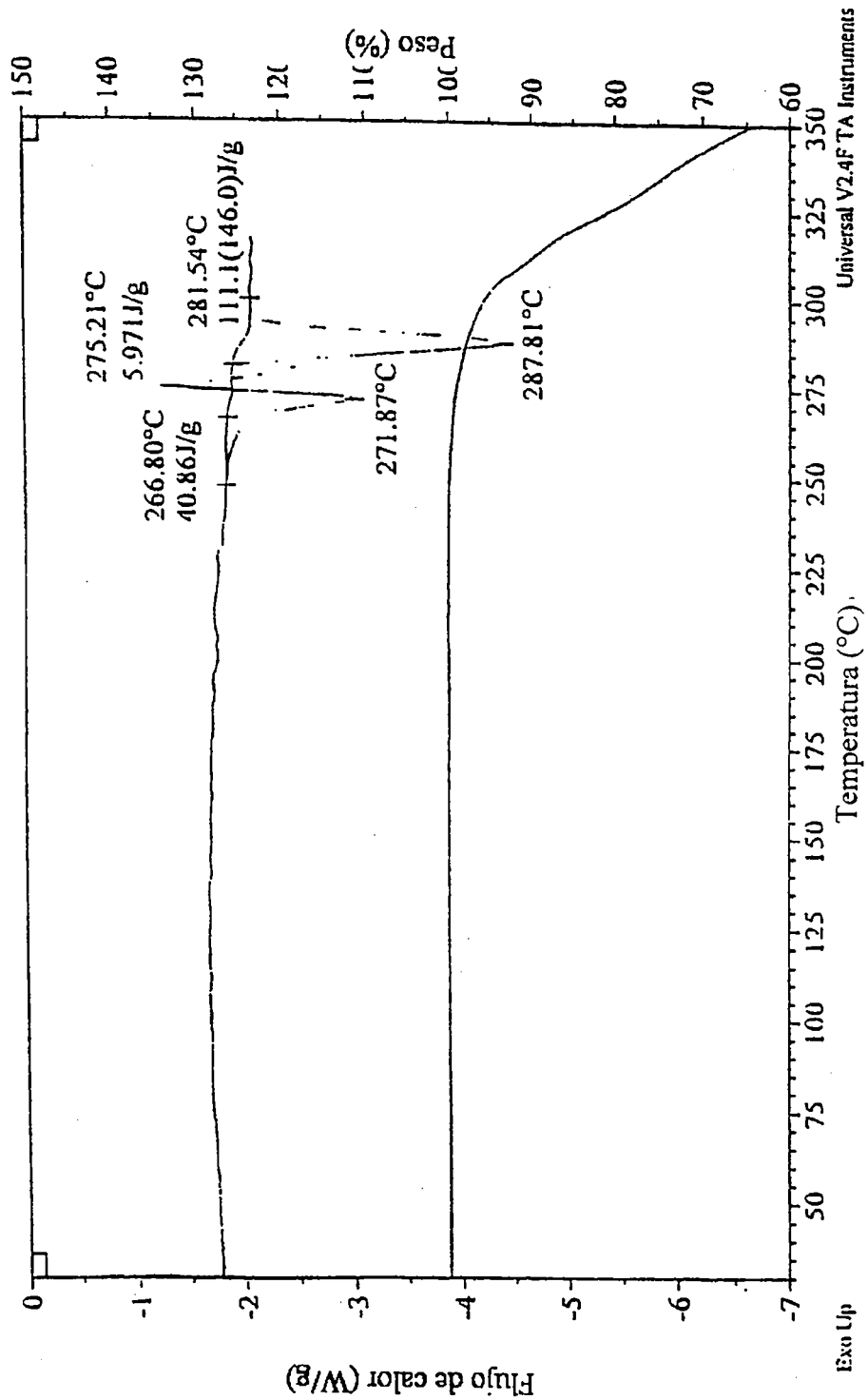
EMD 68843 Forma VII

Fig. 35



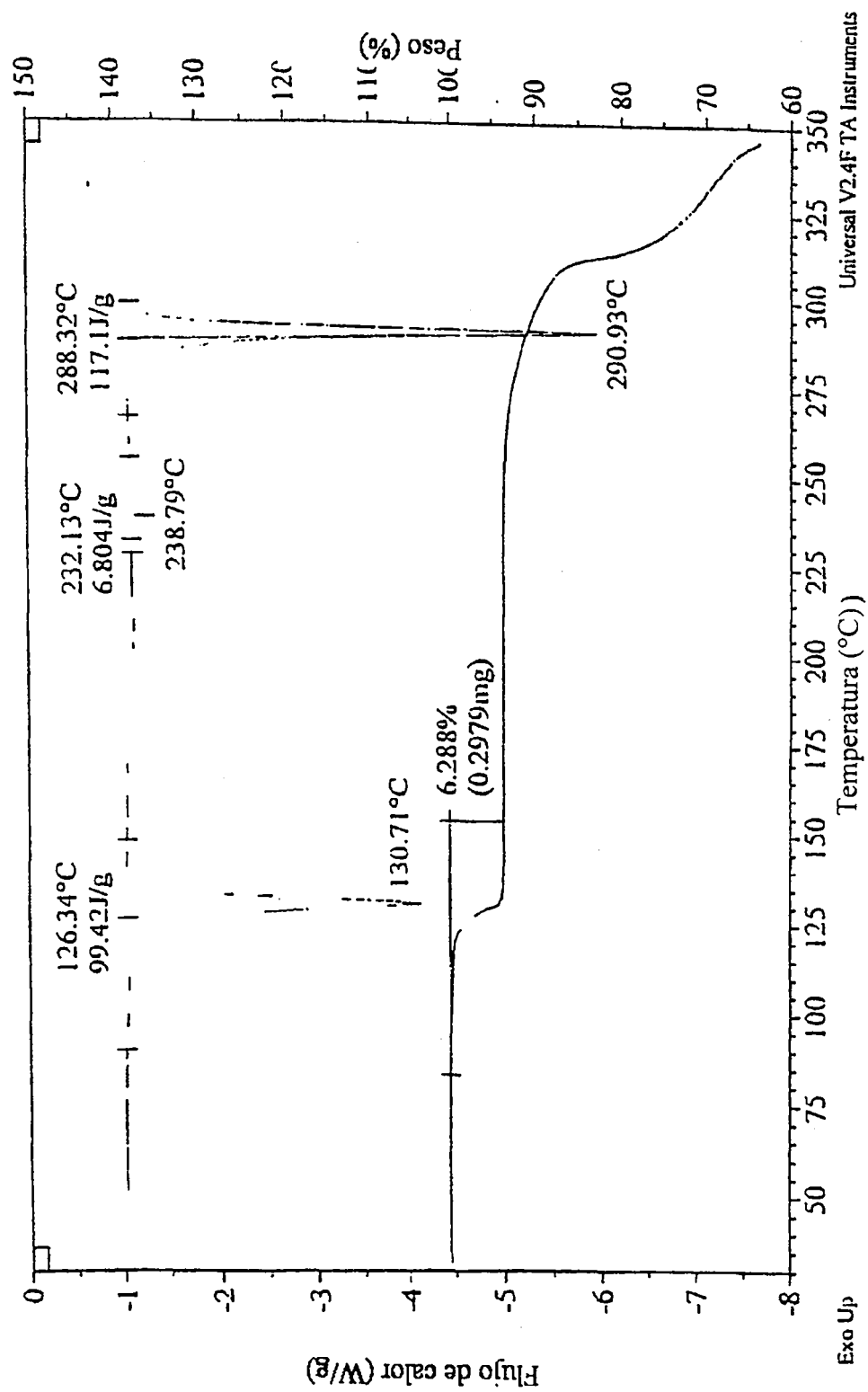
EMD 68843 Forma VIII (hemihidrato)

Fig. 36



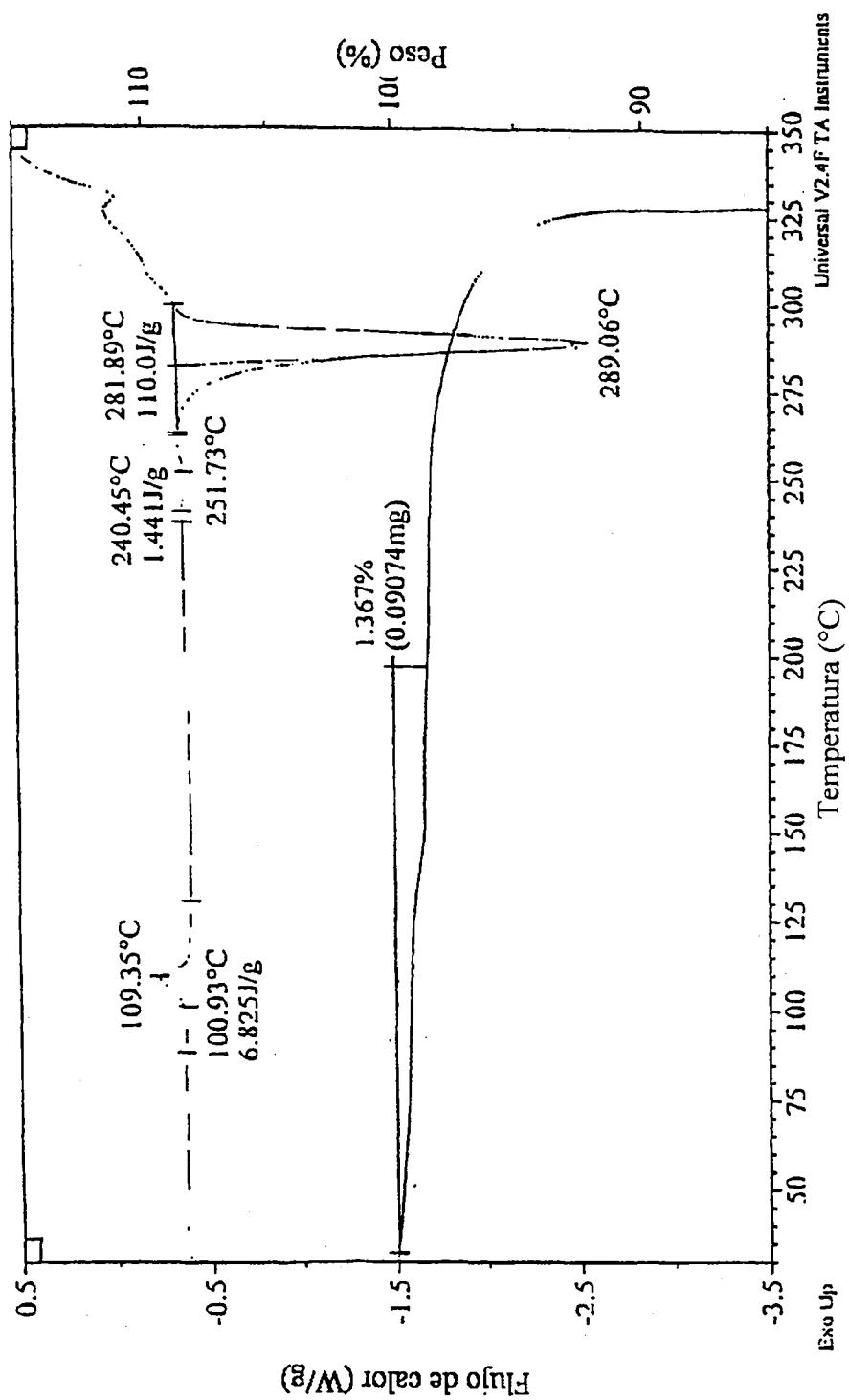
EMD 68843 Forma IX

Fig. 37



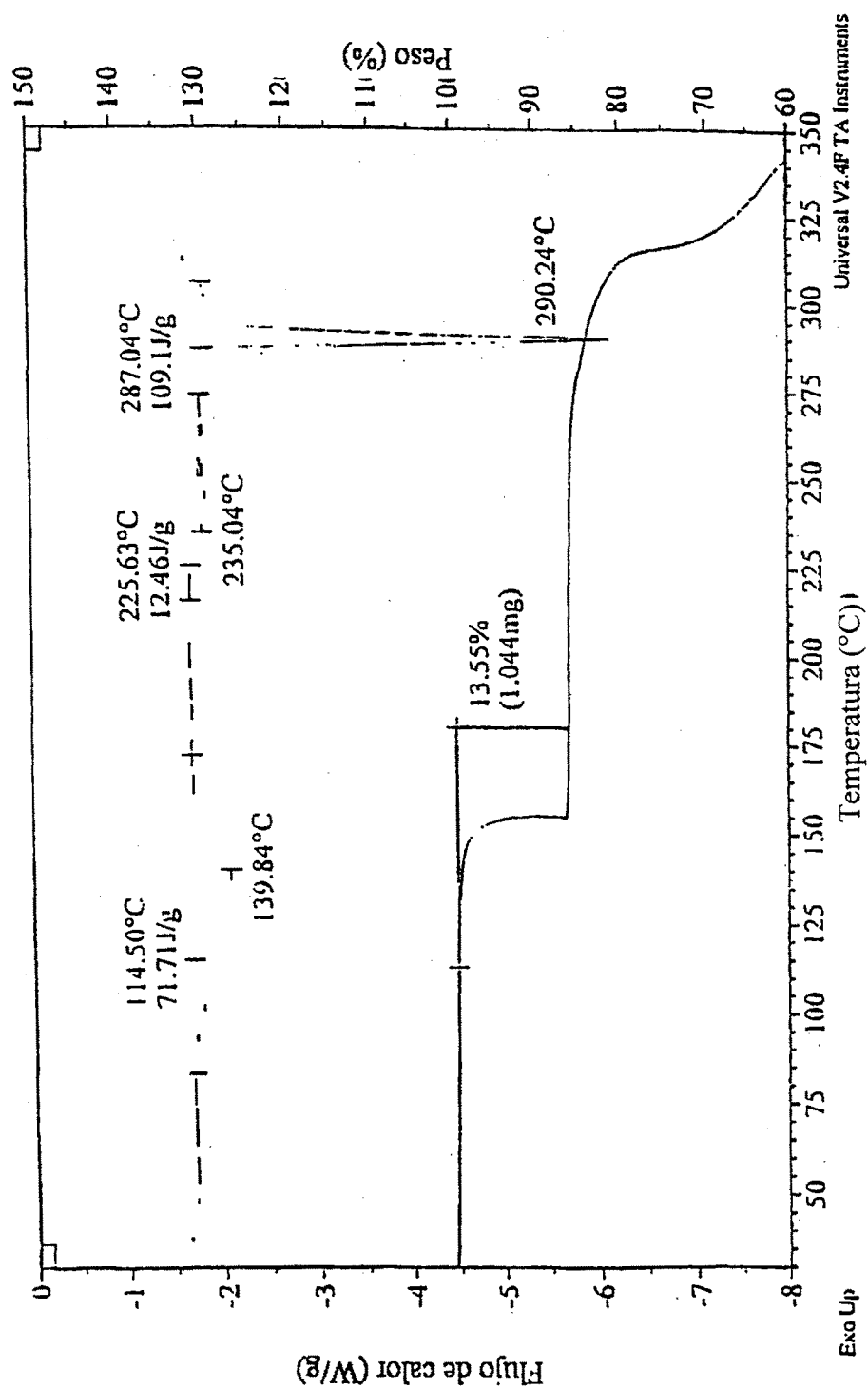
EMD 68843 Forma XI (solvato con metanol)

Fig. 38



EMD 68843 Forma XIV (solvato con n-heptano)

Fig. 39



EMD 68843 Forma XV (solvato con THF)

Fig. 40

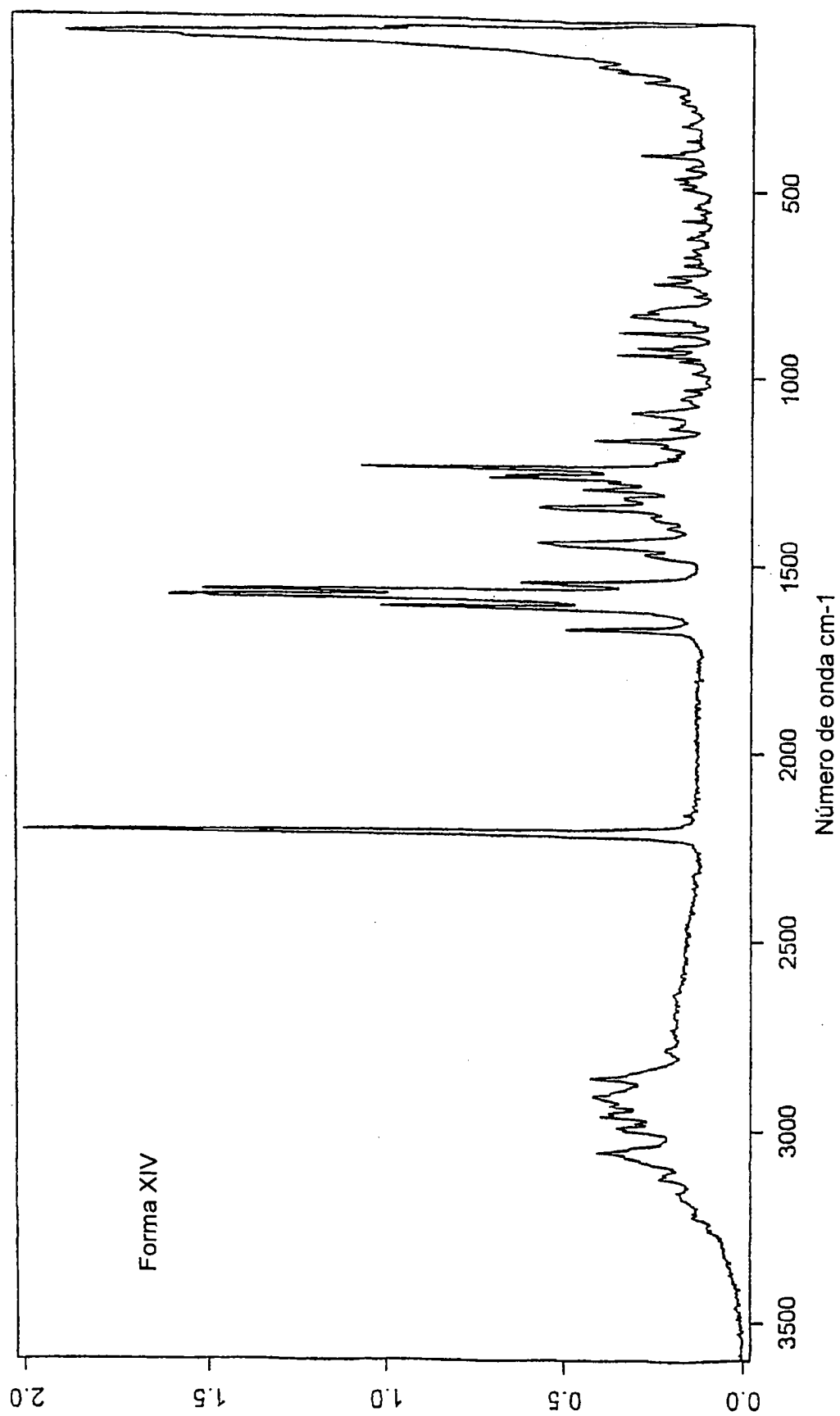


Fig. 41

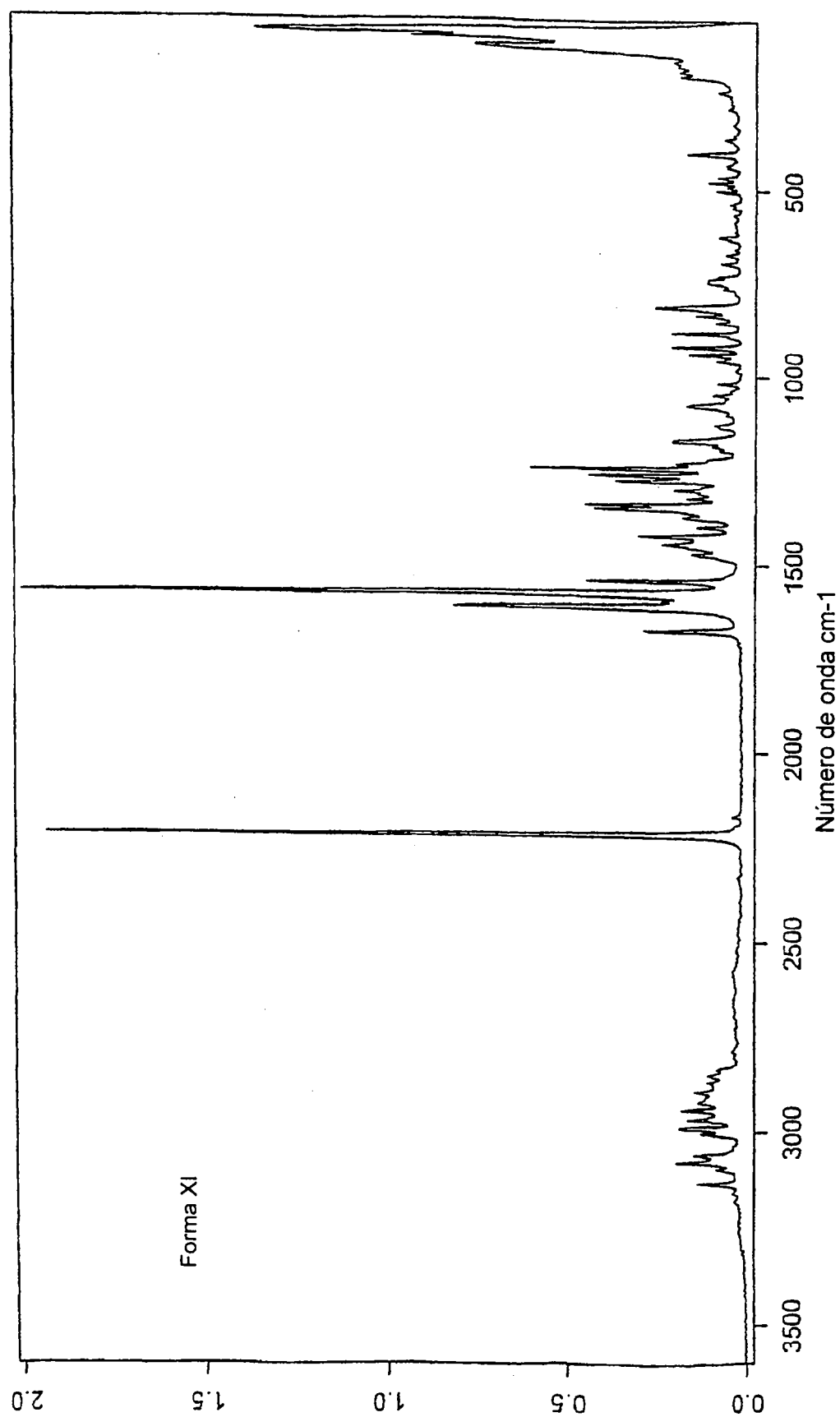


Fig. 42

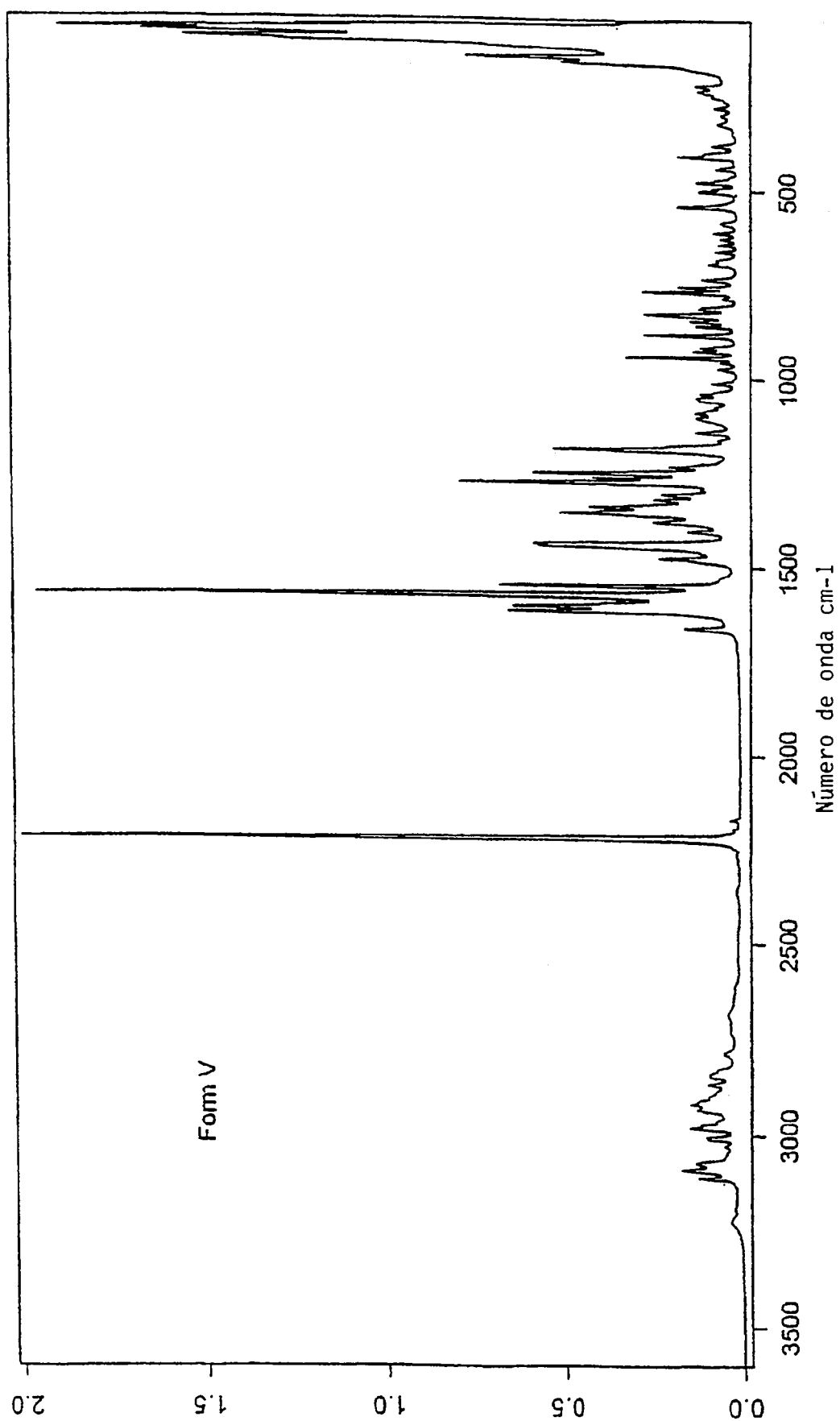


Fig. 43

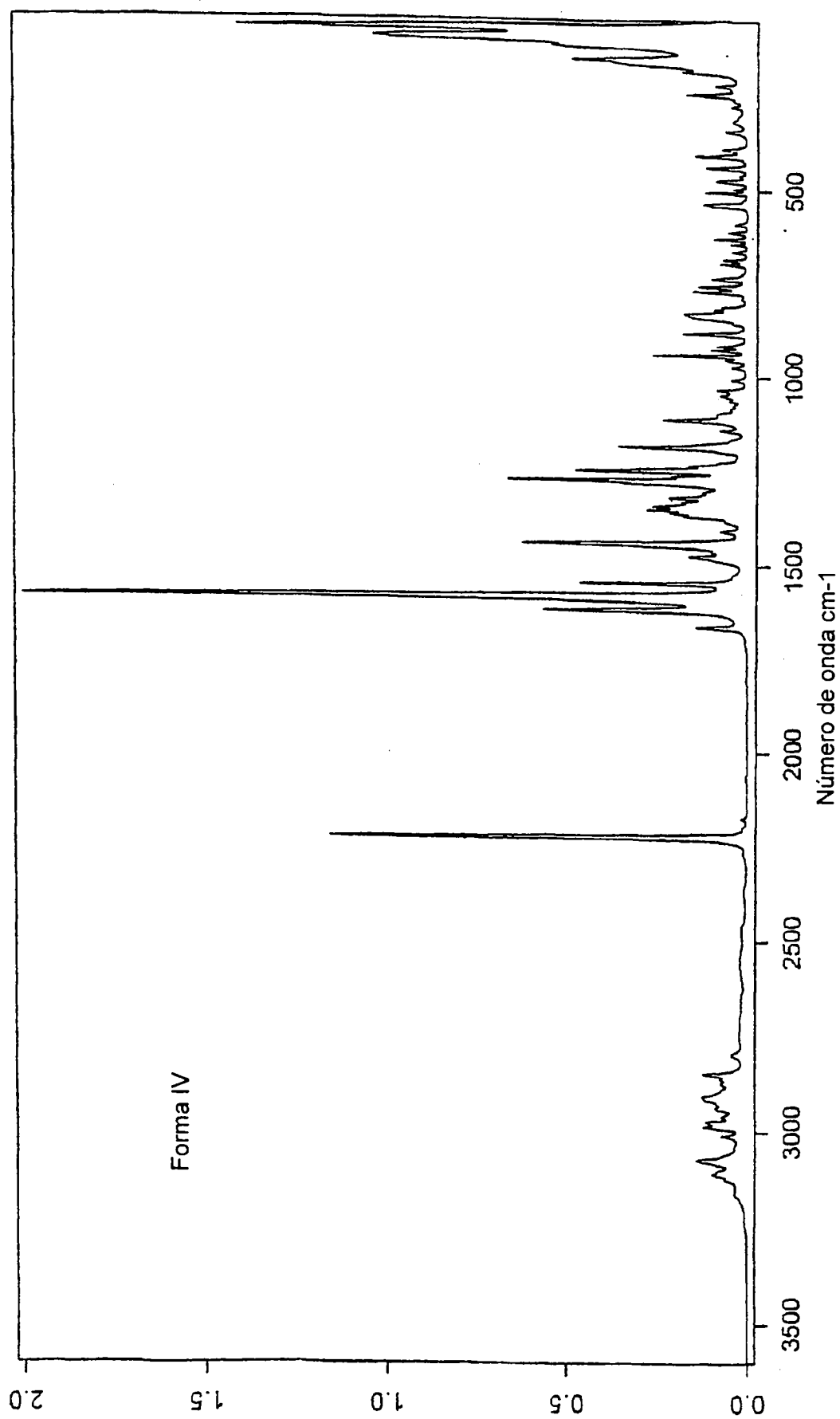


Fig. 44

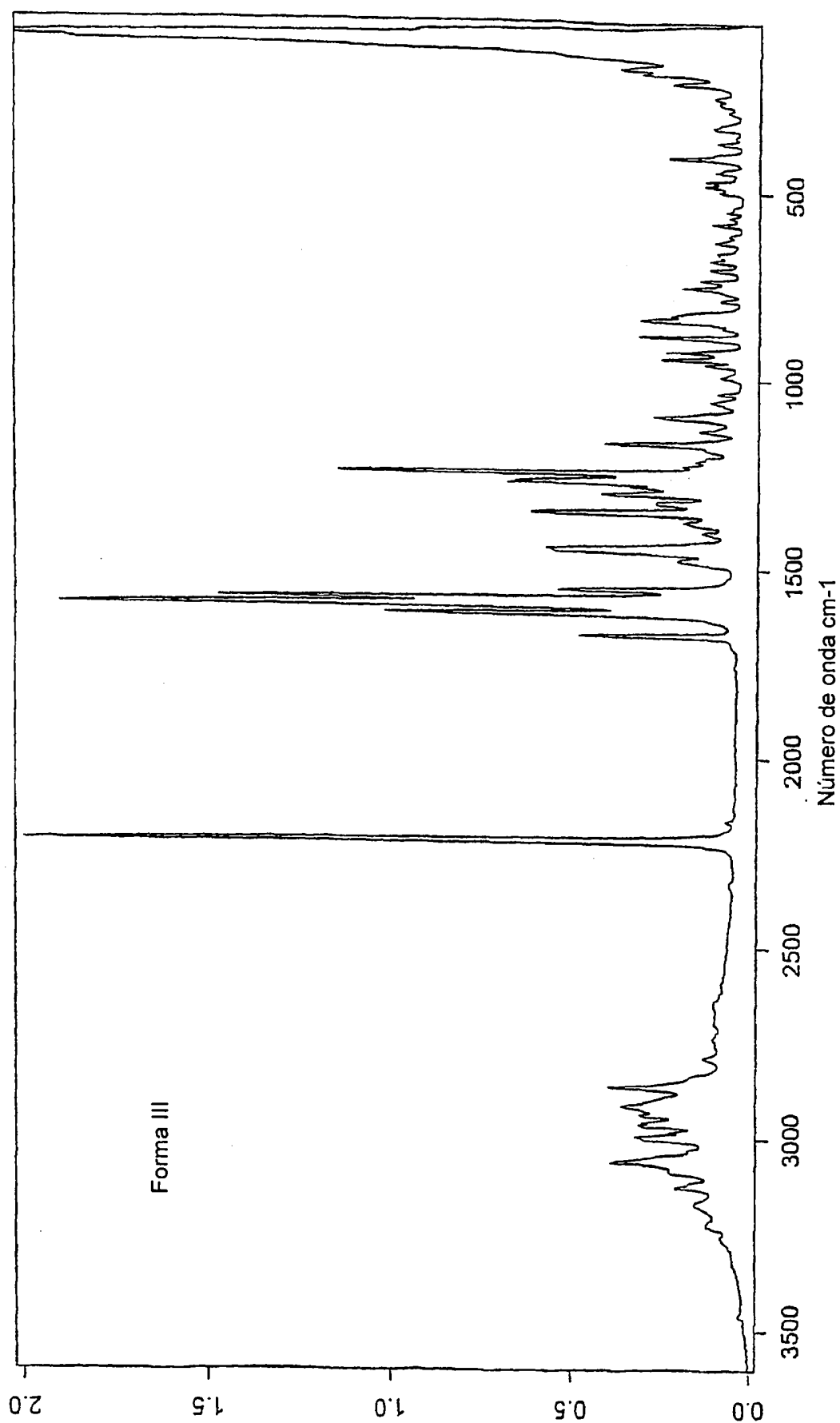


Fig. 45

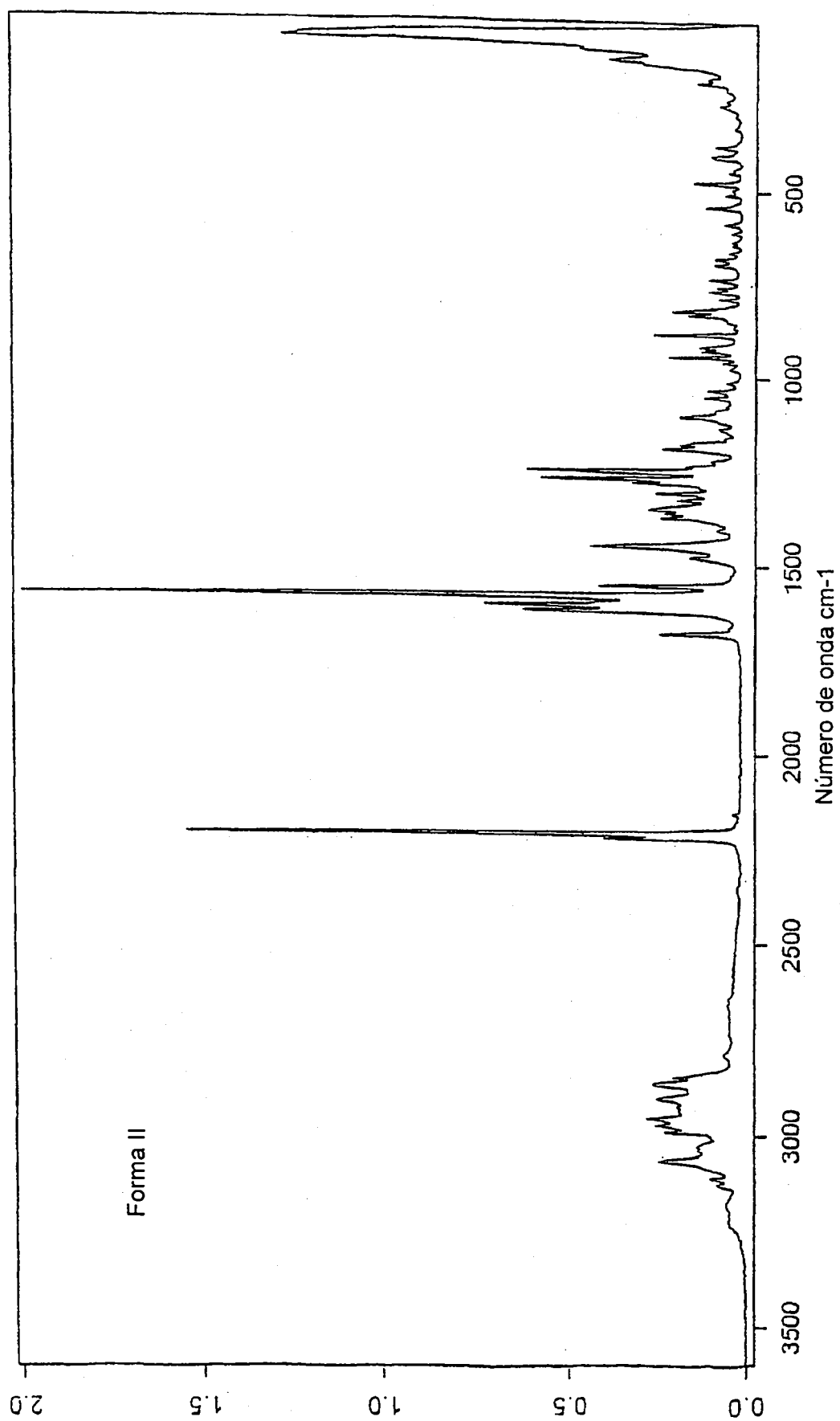


Fig. 46

